

Maria João Cruz Marques da Silva

Efeito da osmoterapia sobre a pressão intracraniana, fluxo sanguíneo cerebral e oxigenação: estudo por modelos lineares mistos



Departamento de Matemática
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto
2013

Maria João Cruz Marques da Silva

Efeito da osmoterapia sobre a pressão intracraniana, fluxo sanguíneo cerebral e oxigenação: estudo por modelos lineares mistos



*Tese submetida à Faculdade de Ciências da
Universidade do Porto para obtenção do grau de Mestre
em Engenharia Matemática*

Orientador: Prof.^a Doutora Ana Rita Gaio
Coorientador: Prof.^a Doutora Ana Paula Rocha

Departamento de Matemática
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto
2013

Agradecimentos

A realização desta tese só foi possível como o apoio e colaboração de diversas pessoas, às quais não posso deixar de expressar o meu sincero agradecimento.

Às Prof.^a Doutoras Ana Rita Gaio e Ana Paula Rocha, por toda a orientação, apoio e disponibilidade demonstrados ao longo de todo o trabalho desta tese. Agradeço todos os ensinamentos, sugestões e conselhos decorrentes da realização deste trabalho e que enriqueceram a minha formação.

À Dr.^a Celeste Dias, por toda a orientação, disponibilidade e partilha de conhecimentos sempre demonstrada no decorrer do trabalho.

Aos meus pais, gostaria de expressar a minha enorme gratidão pelo apoio, compreensão, sacrifícios e carinho com que sempre me presentearam.

À minha família e todos os meus amigos.

Aos meus amigos de sempre, que sempre me apoiaram ao longo destes longos anos, pela amizade e companheirismo.

Ao Vitor, agradeço a presença em todos os momentos, as palavras de incentivo e toda a paciência com que me apoiou sempre.

Resumo

Nesta tese foi estudado o efeito da osmoterapia no tratamento da hipertensão intracraniana usando modelos lineares de efeitos mistos para dados longitudinais.

O principal objectivo deste trabalho foi estudar o efeito da osmoterapia na redução da pressão intracraniana (PIC) e melhoria do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e da oxigenação cerebral, assim como a comparação dos dois fármacos mais usados: manitol e cloreto de sódio hipertónico. O manitol é o fármaco *standard* usado no tratamento da hipertensão intracraniana em doentes com traumatismo cranioencefálico grave. Ao longo dos últimos anos, estudos têm revelado que o cloreto de sódio hipertónico pode ser mais eficaz e um bom substituto para o manitol (Marko, 2012, Mortazvi et al., 2012, Sakellaridis et al., 2011).

Para o estudo estatístico dos dados, recorremos a modelos lineares de efeitos mistos para a análise do comportamento da pressão intracraniana, do fluxo sanguíneo cerebral e da oxigenação cerebral face à osmoterapia. A implementação dos modelos lineares de efeitos mistos foi efetuada usando a biblioteca *nlme* do software R 2.15.3 (R Development Core Team, 2012).

Os dados foram analisados sobre duas abordagens distintas, na primeira é analisada a redução relativa da PIC, no caso do FSC e da oxigenação cerebral é analisado o aumento relativo ao longo do tempo e na segunda abordagem é analisada a evolução das três variáveis ao longo de cada toma dos dois fármacos.

Na primeira abordagem, o modelo encontrado revelou que o tempo não é significativo na redução da PIC. No caso da oxigenação foi encontrado um modelo em que o tempo e o baseline da oxigenação cerebral são variáveis significativas. Apenas no modelo da PIC podemos observar que o cloreto de sódio hipertónico pode ser mais favorável que o manitol. Tanto para a PIC como para a oxigenação foram introduzidos efeitos aleatórios na constante. Na segunda abordagem, para a PIC o melhor modelo encontrado foi o modelo cúbico com interação entre o tempo e o tipo de fármaco, com significância estatística apenas para o NaCl. Para os dados da oxigenação foi encontrado um modelo linear, onde apenas o tipo de fármaco é variável significativa.

Para o FSC não foi possível determinar um modelo fiável, devido ao reduzido número amostral.

Palavras-chave: MODELO LINEAR DE EFEITOS MISTOS, EFEITOS ALEATÓRIOS, PRESSÃO INTRACRANIANA, FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL, OXIGENAÇÃO CEREBRAL, MANITOL, CLORETO DE SÓDIO HIPERTÓNICO.

Abstract

This thesis examines the effect of osmotherapy in the treatment of intracranial hypertension through linear mixed-effects models for longitudinal data.

The main objective of this work was the study of the effect of the osmotherapy in the intracranial pressure (ICP) and improvement of cerebral blood flow (CBF) and brain oxygenation, as well as the comparison of the effect two drugs most commonly used: mannitol and hypertonic saline. Mannitol is the standard drug used in the treatment of intracranial hypertension in patients with severe brain injury. Over the last few years, studies have revealed that the hypertonic saline can be more effective and a good substitute for mannitol (Marko, 2012, Mortazvi et al., 2012, Sakellaridis et al., 2011).

In the statistical analysis of the data, we used linear mixed effects models for analyzing the behavior of the intracranial pressure, the cerebral blood flow and the cerebral oxygenation when osmotherapy is applied. The implementation of the linear mixed effects models used the library *nlme* of the R 2.15.3 software.

The data was analyzed by two different approaches. In the first one the relative reduction of the ICP and the relative increase of the cerebral blood flow and brain oxygenation over time were modelled. In the second approach it was analyzed the evolution of the three variables over each pharmacological boluss.

In the first approach, the chosen model showed that time is not significant in reducing ICP. In the case of the oxygenation a model was found in which the time and baseline brain oxygenation variables were significant. We only observed the hypertonic saline being more favorable than mannitol in the ICP model. Both for the ICP and for the oxygenation, random effects were introduced at the constant level.

In the second approach, the best model found for the ICP was the cubic model with an interaction term between time and type of drug, with statistical significance only for NaCl. For oxygenation data a linear model was found, where only the type of drug was a significant variable.

For the FSC it was not possible to determine a reliable model, due to the small sample size.

Keywords: LINEAR MIXED-EFFECTS MODEL, RANDOM EFFECTS, INTRACRANIAL PRESSURE, CEREBRAL BLOOD FLUID, BRAIN OXIGENATION, MANNITOL, HYPERTONIC SALINE.

Conteúdo

Índice de Tabelas	xii
Índice de Figuras	xv
1 Introdução	1
1.1 Estrutura da tese	2
2 Conceitos Clínicos	3
2.1 Hipertensão Intracraniana	3
2.1.1 Osmoterapia	7
3 Metodologia Teórica	9
3.1 Dados Longitudinais	9
3.2 Modelo Linear de Efeitos Mistos	11
3.3 O Modelo	11
3.3.1 Estimação dos Parâmetros do Modelo Marginal	13
3.3.2 Predição dos Efeitos Aleatórios	17
3.3.3 Inferência Estatística para os Efeitos Fixos	19
3.3.4 Inferência para as Componentes da Variância	22
3.3.5 Inferência Estatística para os Efeitos Aleatórios	24
3.3.6 Análise dos Resíduos	24
3.3.7 Modelação da Matriz de Variâncias-Covariâncias dos Erros Aleatórios	25
3.3.7.1 Decomposição da Matriz de Variância-Covariância	26
3.3.7.2 Funções de Variância para Modelação da Heterocedasticidade	27
3.3.7.3 Estruturas de Correlação para Modelação da Dependência .	28
4 Análise Descritiva e Exploratória	33
4.1 Objectivo do trabalho	33
4.2 Caracterização da Amostra	34
4.3 Construção da base de dados	36
4.3.1 Análise Exploratória - Abordagem 1	37
4.3.2 Análise Exploratória - Abordagem 2	40
5 Resultados	47
5.1 Abordagem 1	47
5.1.1 PIC	48
5.1.2 FSC	57

5.1.3	Oxigenação	62
5.2	Abordagem 2	66
5.2.1	PIC	67
5.2.2	FSC	77
5.2.3	Oxigenação	82
6	Conclusões e trabalho futuro	89
	Referências	91

Lista de Tabelas

2.1	Valores de referência e de patologia, PIC, FSC e Oxigenação Cerebral.	7
3.1	Funções de variância para modelação da heterocedasticidade	27
4.1	Tabela das características demográficas e clínicas dos doentes.	35
4.2	Número de tomas de cada um dos fármacos por doente, CD - craniectomia descompressiva: 0 - não realizou, 1 - realizou.	36
5.1	Funções de variância.	48
5.2	Estruturas de correlação.	48
5.3	Modelos considerados para a escolha dos efeitos aleatórios - PIC	49
5.4	Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelo 1 e 2 - PIC.	49
5.5	Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 2, 21, 22, 23, 24 e 25 - PIC.	52
5.6	<i>Output</i> do Modelo ajustado à PIC (modelo 23).	53
5.7	<i>Output</i> do Modelo <i>tempo + farmaco</i> para a PIC.	56
5.8	Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 1 e 2 do FSC.	58
5.9	Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos sem os doentes <i>JC21</i> e <i>MT37</i> do FSC.	59
5.10	Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 2, 21, 22, 23, 24 e 25 sem os doentes <i>JC21</i> e <i>MT37</i> - FSC.	60
5.11	<i>Output</i> do Modelo ajustado ao FSC (modelo 23).	61
5.12	Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 1, 2 e 3 para a Oxigenação.	63
5.13	Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 2, 21, 22, 23, 24 e 25 - Oxigenação.	65
5.14	<i>Output</i> do Modelo ajustado à oxigenação.	65
5.15	Modelos considerados para a escolha dos efeitos aleatórios PIC	68
5.16	Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p dos modelos da tabela 5.15 - PIC	69
5.17	Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - PIC.	72
5.18	<i>Output</i> do Modelo quadrático ajustado à PIC (modelo 134).	74
5.19	<i>Output</i> do Modelo cúbico ajustado à PIC.	75
5.20	Modelos considerados para a escolha dos efeitos aleatórios - FSC	78
5.21	Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p dos modelos da tabel 5.20 - FSC.	78
5.22	Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - FSC.	80
5.23	<i>Output</i> do Modelo ajustado ao FSC (modelo 24).	82
5.24	Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - Oxigenação.	84
5.25	Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - Oxigenação.	86

5.26	Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - Oxigenação.	87
5.27	<i>Output</i> do Modelo ajustado à Oxigenação (modelo 47).	88

Lista de Figuras

2.1	Curva da relação Pressão/Volume da PIC	4
2.2	(a) Autorregulação Cerebral e (b) calibre dos vasos.	5
4.1	Abordagem 1	36
4.2	Abordagem 2	37
4.3	Perfil Individual - redução relativa da pressão intracraniana	38
4.4	Perfil Individual - aumento relativo do Fluxo Sanguíneo Cerebral	39
4.5	Perfil Individual - Oxigenação	40
4.6	PIC - (a)Perfil das tomas por Doente, (b)Perfil das tomas por doente com identificação do fármaco: azul- Manitol, rosa - NaCl	41
4.7	FSC - (a)Perfil das tomas por Doente, (b)Perfil das tomas por doente com identificação do fármaco: azul- Manitol, rosa - NaCl	42
4.8	Oxigenação - (a)Perfil das tomas por Doente, (b)Perfil das tomas por doente com identificação do fármaco: azul- Manitol, rosa - NaCl	43
4.9	Gráfico caixa de bigodes da pressão intracraniana (a), do fluxo sanguíneo cerebral (b) e da oxigenação cerebral (c) nos diferentes períodos antes e após cada uma das tomas: antes 60 minutos, depois 30 minutos, depois 60 minutos, depois 90 minutos, depois 120 minutos, depois 150 minutos, depois 180 minutos, depois 210 minutos; com identificação dos valores referência para cada uma das variáveis (linha vermelha)	44
4.10	Ajustamento <i>smooth</i> : (a) PIC; (b) FSC; (c) Oxigenação.	45
5.1	Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (<i>Intercept</i>) e para o declive (tempo) - PIC	49
5.2	Gráfico caixa de bigodes dos resíduos para o modelo ajustado (modelo 2) por individuo PIC	50
5.3	(a) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados por fármaco do modelo 2 - PIC	51
5.4	Gráfico de quantis dos resíduos padronizados do modelo ajustado, modelo 2 - PIC.	51
5.5	(a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados e (c) Gráfico de quantis do modelo 23 - PIC	53
5.6	Valores observados e gráfico do modelo ajustado (modelo 23) em função do tempo para cada doente - PIC.	54

5.7	(a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados do modelo <i>tempo + farmaco</i> com variância constante por indivíduo - PIC	55
5.8	Valores observados e gráfico do modelo ajustado em função do tempo para cada doente, do modelo <i>tempo + farmaco</i> - PIC.	56
5.9	Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (<i>Intercept</i>) e para o declive (tempo) - FSC	57
5.10	Gráfico caixa de bigodes dos resíduos do modelo ajustado ao FSC, por indivíduo.	58
5.11	(a) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados por fármaco do modelo 2 - FSC	59
5.12	(a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados do modelo 2, sem os doentes <i>emphJC21</i> e <i>MT37</i> - FSC	60
5.13	(a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados do modelo 23 - FSC	61
5.14	Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (<i>Intercept</i>) e para o declive (tempo) - Oxigenação	62
5.15	Gráfico caixa de bigodes dos resíduos do modelo ajustado à oxigenação, por indivíduo (modelo 2).	63
5.16	(a) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados por fármaco do modelo ajustado, modelo 2, à Oxigenação	64
5.17	(a) Histograma dos resíduos; (b) Gráfico de quantis dos resíduos do modelo ajustado, modelo 2, à Oxigenação	64
5.18	Valores observados e gráfico do modelo ajustado em função do tempo ao comportamento da oxigenação cerebral para cada doente.	66
5.19	Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (<i>Intercept</i>), para o declive (tempo) e para <i>tempo</i> ² - PIC	67
5.20	Gráfico caixa de bigodes dos resíduos para o modelo ajustado (modelo 13) - PIC	69
5.21	(a) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados; (b) resíduos padronizados em função do tempo do modelo 13 - PIC	70
5.22	(a) Gráfico de quantis dos resíduos padronizados; (b) Função de autocorrelação dos resíduos, para o modelo ajustado à PIC (modelo 13)	71
5.23	Valores observados <i>versus</i> valores estimados pelo modelo ajustado à PIC (modelo 13)	71
5.24	(a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados do modelo 134 - PIC	72
5.25	Valores observados e gráfico do modelo ajustado (modelo 134) à PIC em função do tempo para cada toma de cada doente.	73
5.26	PIC - Curvas do modelo quadrático (134) para cada um dos fármacos (vermelho - Manitol, azul - NaCl)	76
5.27	PIC - Curvas do modelo cúbico para cada um dos fármacos (vermelho - Manitol, azul - NaCl)	76
5.28	Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (<i>Intercept</i>) e para o declive (tempo) - FSC	77

5.29	Gráfico caixa de bigodes dos resíduos para o modelo ajustado (modelo 2) - FSC	78
5.30	(a) Resíduos padronizados versus valores ajustados; (a) resíduos padronizados em função do tempo - FSC	79
5.31	(a) Papel de probabilidade dos resíduos padronizados; (b) Função de autocorrelação dos resíduos, para o modelo ajustado ao FSC (modelo 2)	79
5.32	Valores observados <i>versus</i> valores estimados pelo modelo ajustado ao FSC (modelo 2)	80
5.33	(a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados do modelo 24 - FSC	81
5.34	Valores observados e gráfico do modelo ajustado (modelo 24) em função do tempo para cada toma de cada doente - FSC.	81
5.35	Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (<i>Intercept</i>) e para o declive (tempo) - Oxigenação	83
5.36	Gráfico caixa de bigodes dos resíduos para o modelo ajustado (modelo 4) - Oxigenação	84
5.37	(a) Resíduos padronizados versus valores ajustados; (a) resíduos padronizados em função do tempo, para o modelo ajustado à evolução da Oxigenação, modelo 4.	85
5.38	(a) Papel de probabilidade dos resíduos padronizados; (b) Função de autocorrelação dos resíduos, para o modelo ajustado à oxigenação (modelo 4)	85
5.39	Valores observados <i>versus</i> valores estimados pelo modelo ajustado à oxigenação (modelo 4)	86
5.40	(a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados <i>versus</i> valores ajustados do modelo 43 - Oxigenação	86
5.41	Valores observados e gráfico do modelo ajustado (modelo 47) em função do tempo para cada toma de cada doente.	87

Capítulo 1

Introdução

A questão clínica que nos foi colocada e que motivou este trabalho foi a determinação do efeito da osmoterapia no tratamento da hipertensão intracraniana. No decorrer da resolução do problema, de índole longitudinal, foi estudada, em particular, a teoria dos modelos lineares com efeitos mistos.

O dados deste trabalho foram recolhidos de doentes internados na Unidade de Cuidados Neurocríticos do Hospital de São João do Porto. De entre as variáveis recolhidas destacam-se a pressão intracraniana, o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação cerebral. O estudo incide na avaliação do comportamento destas três variáveis face ao tratamento por osmoterapia. Os dois fármacos usados são o manitol e o cloreto de sódio hipertónico.

Qualquer lesão no cérebro pode causar edema e portanto aumento da pressão intracraniana, eventualmente para valores demasiados altos. O controlo desses valores por manipulação farmacológica é portanto uma das mais importantes e comuns questões dentro das Unidades de Cuidados Neurocríticos. O manitol é o fármaco mais usado no tratamento de elevadas pressões intracranianas e dos primeiros a ter sido introduzido, mas apresenta diversos efeitos secundários indesejáveis naquela situação como sejam a hipotensão secundária a diurese osmótica e complicações na função renal (Mortazvi et al., 2012). O cloreto de sódio hipertónico tem recentemente visto a sua aplicação no contexto da redução da PIC a ser aumentada mas ainda são necessários estudos comparativos com os desempenhos obtidos através do manitol (Marko, 2012, Mortazvi et al., 2012, Sakellaridis et al., 2011).

Ainda numa lesão cerebral grave, o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação cerebrais podem melhorar drasticamente. É sabido que o manitol, diminuindo a viscosidade sanguínea, tende a melhorar o fluxo sanguíneo cerebral (Muizelaar et al., 1983), mas tanto quanto sabemos, não existem ainda estudos sobre o efeito do cloreto de sódio hipertónico numa situação de fluxo sanguíneo cerebral.

O impacto da osmoterapia sobre a oxigenação cerebral ainda não foi extensamente estudada em humanos (Oddo et al., 2009). Estudos recentes mostram que o cloreto de sódio hipertónico pode ser mais favorável para a melhoria da oxigenação em doentes com traumatismo cranioencefálico grave (Oddo et al., 2009).

Os modelos lineares de efeitos mistos (Laird and Ware, 1982, Pinheiro and Bates, 2000) podem ser aplicados em dados agrupados de acordo com um ou mais níveis de agrupamento, e podem incorporar efeitos fixos e/ou efeitos aleatórios. Os efeitos fixos descrevem o comportamento de toda a população enquanto que os efeitos aleatórios descrevem o comportamento individual (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000, Twisk, 2003).

Sendo uma ferramenta poderosa e flexível, os modelos lineares de efeitos fixos surgem em muitas áreas de estudo, como por exemplo, na farmacocinética, na epidemiologia, na ecologia, na agricultura e geofísica (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000).

Para o problema e dados em causa, foram avaliados modelos com diferentes estruturas nos efeitos aleatórios, na matriz de correlação e no vector de variâncias residuais. A comparação entre modelos baseou-se, sempre que possível, no teste de razão de verosimilhanças mas também no critério de informação Bayesiana (sendo que quanto menor for o valor do critério melhor será a qualidade do ajustamento do modelo (Pinheiro and Bates, 2000)). Os resíduos dos modelos foram ainda avaliados através de várias análises gráficas.

Consideraram-se duas abordagens distintas na modelação dos efeitos dos dois fármacos sobre as diferentes variáveis em estudo. O objectivo do tratamento é reduzir a pressão intracraniana e melhorar o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação cerebral.

Assim, na primeira abordagem é analisada a redução relativa da pressão intracraniana, entre os momentos anteriores e posteriores às tomas, e o aumento relativo do fluxo sanguíneo cerebral e da oxigenação cerebral, entre os momentos posteriores e anteriores às tomas, ao longo do tempo.

Na segunda abordagem são analisados os comportamentos das três variáveis ao longo de cada toma, ou seja, ao longo das 3 horas e meias depois de cada toma, que corresponde ao tempo médio de vida dos dois fármacos. Nesta abordagem é analisado um modelo multinível, pois os dados são agrupados em dois níveis, indivíduo e toma dentro dos indivíduos.

1.1 Estrutura da tese

No capítulo 1 apresenta-se uma secção de introdução que descreve o problema clínico associado a esta tese bem como os modelos estatísticos usados na sua resolução.

O capítulo 2 inclui os conceitos clínicos de suporte para compreensão e análise dos resultados obtidos pelos modelos aplicados aos dados em estudo.

A base teórica relativa aos modelos lineares de efeitos mistos, que sustenta toda a análise realizada para a escolha dos melhores modelos, é descrita com detalhe no capítulo 3.

No capítulo 4 são descritos os dados usados neste trabalho, a preparação das bases de dados de cada uma das abordagens, assim como uma primeira análise descritiva e exploratória dos dados. Os resultados obtidos por aplicação dos modelos lineares de efeitos mistos às duas abordagens são apresentados no capítulo 5.

As conclusões, as limitações do trabalho e propostas de trabalho futuro são referidas no capítulo 6.

Capítulo 2

Conceitos Clínicos

Neste capítulo são apresentados os conceitos clínicos necessários para o estudo, ou seja, para a interpretação dos resultados obtidos estatisticamente.

O trabalho foi realizado sob a orientação clínica da Dr^a Celeste Dias, médica coordenadora clínica na Unidade de Cuidados Neurocríticos do Hospital de João do Porto.

2.1 Hipertensão Intracraniana

A lesão cerebral traumática é causada por uma força externa, aplicada direta ou indiretamente no crânio e no cérebro, dissipando-se energia cinética e causando destruição tecidual.

A lesão cerebral tem duas componentes: (Dias and Feijó, 2000)

- a lesão primária que ocorre aquando da agressão direta do tecido cerebral com destruição de células, fibras nervosas e vasos sanguíneos;
- a lesão secundária que se inicia minutos ou até dias após a lesão primária. Traduz-se por alterações do fluxo sanguíneo cerebral no tecido circundante e por ativação de cascatas bioquímicas locais e sistémicas, das quais resultam a destruição do tecido cerebral e consequente necrose e apoptose neuronal. Hemorragia e edema cerebral são alguns dos exemplos de lesões cerebrais secundárias, que agravam o estado patológico dos doentes.

A pressão intracraniana (PIC) pode ser medida no interior da cavidade craniana, no parênquima ou dentro do sistema ventricular onde circula o líquido cefalorraquidiano. O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um fluido de amortecimento, que atua como um tampão para o córtex, a fim de proteger o cérebro de pressões mecânicas e variações químicas. O LCR circula internamente no cérebro nos ventrículos cerebrais, ao longo da medula espinal e na superfície cerebral, num espaço designado por espaço subaracnoideu (Dias and Feijó, 2000). Em adultos com ausência de doença, a PIC varia entre 5 e 15mmHg, em posição supina (Dias and Feijó, 2000).

A PIC é função do volume das componentes intracranianas dentro do crânio rígido. O conteúdo intracraniano é composto por tecido cerebral (80%), líquido cefalorraquidiano

(liquor) (10%) e sangue (10%). Na ausência de doença, a coexistência do tecido cerebral, líquido e volume sanguíneo cerebral são as três componentes mais importantes. Em situações patológicas e agudas, nomeadamente traumáticas, surgem outras componentes que aumentam este volume (edema, hemorragia) e interferem no equilíbrio da função, desencadeando o aumento da pressão intracraniana.

A doutrina de Monro-Kellie definida pela equação (Dias and Feijó, 2000)

$$V(cerebro) + V(liquor) + V(sangue) + V(extra) = k \quad (2.1)$$

onde V representa volume e k é uma constante, é a tradução matemática desta realidade fisiológica.

O volume cerebral relaciona-se com a PIC através da *compliance* cerebral (pressão/volume),

$$C = \frac{P}{V}. \quad (2.2)$$

Qualquer situação que provoque o aumento de volume de uma componente intracraniana obriga à redução das outras componentes, atendendo a que (2.1) se mantenha constante e por isso não aumente a PIC. O aumento do volume k leva ao aumento da pressão intracraniana. No entanto, para além do limite de compensação (reserva cerebrospinal), a PIC aumenta de forma exponencial, como está representado na figura 2.1, surgindo a síndrome de hipertensão craniana (HTC).

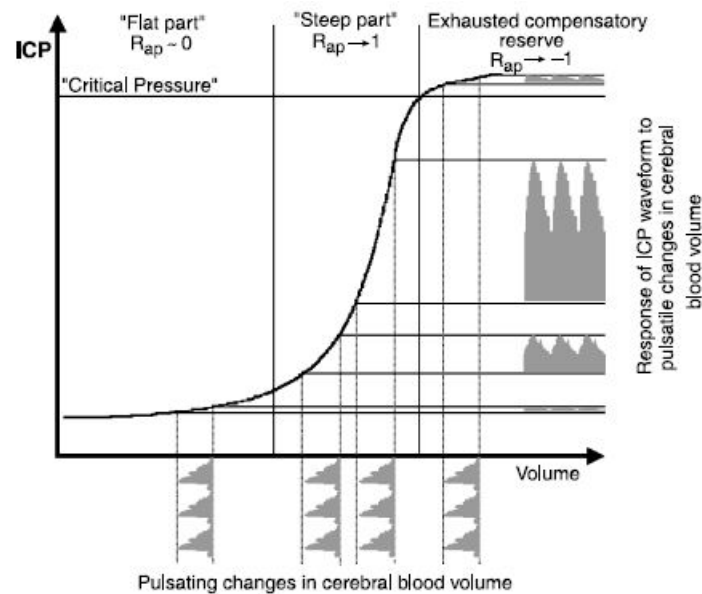


Figura 2.1: Curva da relação Pressão/Volume da PIC

O comportamento da curva pressão/volume, figura 2.1, pode ser analisada através de um índice de correlação entre as alterações da AMP (*ICP pulse amplitude*) e a média da PIC. Este índice é o índice RAP que descreve a reserva cerebrospinal. A reserva cerebrospinal

é a capacidade de redução do tecido cerebral e do liquor face ao aumento de pressão intracraniana. Para valores de *RAP* próximos de zero, PIC mantém-se baixa e portanto existe um boa reserva cerebrospinal. Quando o *RAP* tende para 1, a AMP varia de acordo com as mudanças da PIC e a reserva cerebrospinal começa a diminuir. Quando o índice *RAP* se aproxima do valor -1, a reserva cerebrospinal está esgotada e a PIC apresenta valores muito elevados (Czosnyka et al., 2004, M. and D., 2004, M. and G., 2012, Steiner et al., 2005).

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é o fornecimento de sangue ao cérebro num determinado instante. O FSC adapta-se à exigência metabólica do cérebro e no córtex em média é cerca de 50 ml/100g/min, e pode variar entre 10 e 300 ml/100g/min (Dias and Feijó, 2000). Sempre que o volume de sangue cerebral ou o fluxo sanguíneo cerebral variam para fora dos limites normais surgem danos no tecido cerebral que, quando agudos e/ou sustentados no tempo causam danos irreversíveis no tecido. O aumento de sangue com o aumento do fluxo designa-se por hiperemia e a redução de sangue com a redução de fluxo designa-se por oligemia, que na situação limite resulta em ausência de fluxo ou isquemia.

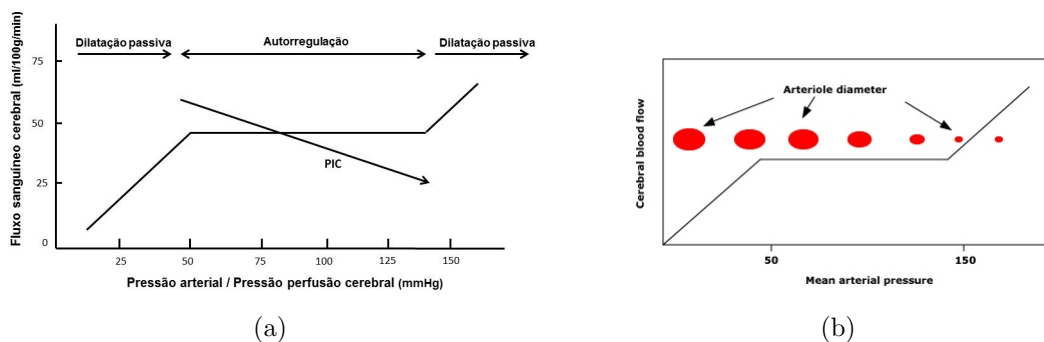


Figura 2.2: (a) Autorregulação Cerebral e (b) calibre dos vasos.

A circulação cerebral mantém o fluxo constante através de alterações da resistência vascular cerebral (calibre dos vasos) para variações da pressão de perfusão cerebral entre 50 e 150 mmHg. Esta relação está descrita na figura 2.2(b). Com o aumento da pressão arterial/pressão de perfusão cerebral o diâmetro dos vasos vai diminuindo de modo a manter o fluxo sanguíneo cerebral constante (Dias and Feijó, 2000).

O FSC é diretamente proporcional à pressão de perfusão cerebral (PPC) e inversamente proporcional à resistência vascular cerebral (RVC). Quando a PAM diminui, os vasos sanguíneos dilatam até atingirem o ponto máximo de resistência. Valores da PPC inferiores a 50 mmHg levam a um decréscimo proporcional do FSC e valores da PPC acima de 150 mmHg levam a um aumento excessivo do fluxo sanguíneo cerebral.

A PPC é a diferença entre a pressão arterial média (PAM, média ponderada entre a pressão arterial sistólica, PAS, e diastólica, PAD) e a PIC (Aries et al., 2009, Dias and Feijó, 2000)

$$PAM = \frac{PAS + 2 * PAD}{3} \quad (2.3)$$

$$PPC = PAM - PIC. \quad (2.4)$$

Obtemos assim o FSC expresso na seguinte equação:

$$FSC = \frac{PPC}{RVC} = \frac{PAM - PIC}{RVC} \quad (2.5)$$

O fenómeno descrito na função 2.5 e na figura 2.2 é a autorregulação cerebral. A autorregulação cerebral pode ser definida portanto como a capacidade de manutenção estável do FSC, apesar do aumento ou da redução da pressão arterial sistémica. A autorregulação cerebral é uma defesa do cérebro contra a isquemia cerebral, que mantém constante o fluxo sanguíneo cerebral para alterações da PPC (Tseng et al., 2007).

O principal objetivo do tratamento é reduzir a PIC, recuperar a pressão de perfusão cerebral e melhorar o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação cerebral, minimizando o impacto provocado pela lesão secundária, independentemente da sua causa. Para atingir este objetivo deve-se tentar manter a pressão intracraniana abaixo dos 20 mmHg e a pressão de perfusão cerebral acima de 60-70 mmHg. Os sintomas mais clássicos da HTC, nos adultos e crianças, são a cefaleia, alterações visuais, náuseas e vômitos. No entanto, nos doentes mais graves, o diagnóstico clínico de HTC está dificultado. Nesse sentido, a monitorização contínua da PIC e da PPC, do FSC e da RVC são fundamentais para o correto manuseamento clínico de doente em coma com HTC.

As indicações para monitorização da PIC são:

- escala de coma de Glasgow ≤ 8 e TAC categoria III e IV de Marshall, i.e., com presença de lesões que alteram o volume intracraniano
- escala de coma de Glasgow ≤ 8 e TAC normal com necessidade de sedação e ventilação mecânica
- escala de coma de Glasgow ≤ 8 e TAC normal na presença de pelo menos dois dos quatro fatores: idade > 40 anos, PAS < 90 mmHg, postura patológica, descida de 2 pontos na escala de coma de Glasgow.

A escala de coma de Glasgow (GCS - Glasgow Coma Scale) é uma escala neurológica que permite registar o nível de consciência de um doente, para avaliação inicial e contínua, após um traumatismo craniano. é importante também na previsão de sequelas. Em geral, a lesão cerebral é classificada como grave para valores de GCS inferiores a 9; moderada para valores de GSC num intervalo entre 9 e 12 e menor para valores superiores ou iguais a 13.

A escala tomográfica de Marshall é um meio de classificação das lesões cerebrais obtido por análise da TAC (tomografia axial computarizada). A escala de Marshall varia entre I e VI, I sem patologia visível (Marshall et al., 1991).

Estudos realizados mostraram que a posição para a cabeça é ajustada de acordo com os valores da PIC, em pacientes não monitorizados deve ser mantida com uma inclinação de 30° . Esses estudos mostram que esta inclinação da cabeça melhora a drenagem venosa, a reabsorção líquórica e a ventilação.

Os métodos básicos de tratamento da HTC, para além do posicionamento da cabeça e tronco, são sedação, osmoterapia e hiperventilação controlada. Na tabela estão representados os valores de referência e de patologia das variáveis em estudo.

Tabela 2.1: Valores de referência e de patologia, PIC, FSC e Oxigenação Cerebral.

Variáveis	Normal	Patologia
PIC	5 - 15 mmHg	> 20 mmHg
FSC	50 ml/100g/min	< 50 ml/100g/min
Oxigenação	> 20 mmHg	< 10 mmHg

2.1.1 Osmoterapia

A osmoterapia é um tratamento *standard* da hipertensão craniana (HTC) associada ao traumatismo cranioencefálico (TCE) grave. HTC define-se como pressão intracraniana acima de 20 mmHg (Marmarou et al., 1991) por um período de tempo superior a 5 minutos num doente que não está a ser estimulado (Cremer et al., 2005, Oddo et al., 2009, Sakellaridis et al., 2011). Assim, a monitorização da PIC está indicada nos doentes com lesão cerebral aguda, nomeadamente com TCE grave (Bratton et al., 2007), pois a HTC aguda é uma emergência médica que requer diagnóstico rápido e tratamento adequado para diminuir a mortalidade e melhorar o prognóstico.

A utilização de osmoterapia tem por objetivo diminuir a PIC e, consequentemente preservar a PPC para assegurar que o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação estejam adequadas ao tecido cerebral (Diringer and Zazulia, 2004, Paczynski, 1997). Os primeiros potenciais benefícios do cloreto de sódio hipertónico nas patologias cerebrais foram observados em 1919. O manitol 20% é o fármaco osmótico mais usado, mas mais recentemente tem aumentado o número de trabalhos com administração de cloreto de sódio (NaCl) hipertónico em várias concentrações, permanecendo ainda incerto a vantagem de uma opção em relação à outra (Czosnyka and et al., 2007, Kerwin et al., 2009, Oddo et al., 2009, Pettila and Cooper, 2009).

Manitol É um potente diurético osmótico que extrai fluido para dentro do compartimento vascular, aumentando o volume de sangue que circula no cérebro e reduzindo a viscosidade do sangue. É administrado numa solução de 20% em diferentes doses. A PIC desce num intervalo de 5 a 10 minutos, o efeito máximo ocorre durante cerca de 60 minutos e o efeito pode durar até 3-4 horas (Reily, 1997).

Cloreto de sódio hipertónico, NaCl Uma solução de 15% de cloreto de sódio hipertónico foi o primeiro agente a ser usado, experimentalmente, para a redução da pressão intracraniana. Posteriormente, verificou-se que o NaCl poderia ser útil em pacientes que não respondiam ao manitol. O cloreto de sódio hipertónico pode produzir uma redução da PIC mais prolongada e melhorar a função renal em doentes desidratados. Pequenas quantidades de NaCl pode ajudar a prevenir alguns efeitos secundários em paciente que necessitam de grandes quantidades de manitol (Reily, 1997).

O impacto da osmoterapia sobre a oxigenação cerebral ainda não foi extensivamente estudada, mas estudos recentes mostram que o cloreto de sódio hipertónico pode ser mais

favorável para a melhoria da oxigenação em doentes com traumatismo cranioencefálico grave (Oddo et al., 2009).

Capítulo 3

Metodologia Teórica

Neste capítulo é apresentado o Modelo Linear de Efeitos Mistos (LME¹) aplicado a dados longitudinais. O estudo dos modelos lineares de efeitos mistos, descritos neste capítulo recai, sobretudo, na literatura produzida por Cabral and Gonçalves (2011) e Pinheiro e Bates (2000).

3.1 Dados Longitudinais

Os dados longitudinais surgem sempre que observações repetidas da variável resposta são obtidas ao longo do tempo para cada indivíduo num ou mais grupos em estudo (Cabral and Gonçalves, 2011, Fitzmaurice et al., 2004, Twisk, 2003).

Os dados longitudinais podem ser obtidos de uma forma prospectiva ou retrospectiva: na primeira os indivíduos são seguidos ao longo do tempo e na segunda múltiplas medições em cada indivíduo são extraídas do seu historial (Cabral and Gonçalves, 2011, Diggle et al., 2002).

Um dos aspectos principais dos dados longitudinais é o facto de estes serem agrupados (por um ou mais grupos). Neste tipo de dados, os grupos são constituídos pelas medições repetidas de cada indivíduo em diferentes ocasiões. Por outro lado, existe uma ordem implícita nos tempos das observações em cada indivíduo que leva a uma correlação "serial" entre as observações (Diggle et al., 2002).

O principal objectivo de um estudo longitudinal é o de caracterizar as alterações da variável resposta com o tempo. Estes estudos apresentam também um papel fundamental em diversas áreas do conhecimento pelo facto de permitirem determinar se essas alterações estão relacionadas com um conjunto de covariáveis que não o tempo (Fitzmaurice et al., 2004). As principais características dos estudos longitudinais são: o facto de, para cada indivíduo, se ter um vector resposta constituído pelas medições repetidas que estão correlacionadas, pelo que a estrutura de correlação desempenha um papel importante na estimação dos parâmetros do modelo ajustado aos dados; outra é o facto de existir grande variabilidade entre os diferentes indivíduos, os indivíduos podem ter um número diferente de observações (esta característica é a regra e não a excepção) e em alguns estudos, pode acontecer que não só a variável resposta se altere ao longo do tempo mas também os valores das covariáveis (Cabral and Gonçalves, 2011).

¹Linear Mixed-Effects Models

Diggle et al. (2002) consideraram três tipos de modelos para a análise de dados longitudinais: (i) o modelo marginal, que usa Equações de Estimção Generalizadas ², (ii) o modelo com efeitos fixos e aleatórios (Modelo Linear de Efeitos Mistos) e o (iii) modelo de transição. Neste trabalho apenas será abordado o modelo com efeitos mistos. Este modelo tem como objetivo realizar inferências sobre cada um dos indivíduos da população e a sua relação com as covariáveis.

Mecanismos de Omissão de Dados

Dados omissos é um dos problemas dos estudos longitudinais e o maior desafio na análise deste tipo de dados. Os dados omissos surgem do facto de nem todos os indivíduos terem todas as observações registadas nos mesmos tempos. Segundo Fitzmaurice et al. (2004), dados omissos em estudos longitudinais têm três importantes implicações. A primeira, quando a base de dados tem dados omissos, é necessariamente uma base não equilibrada, visto não ter o mesmo número de observações para cada indivíduo. A segunda é a perda de informação e redução da precisão da estimação da resposta média ao longo do tempo. E por último, estes dados em falta podem levar a inferências enganosas sobre as alterações na resposta média (Fitzmaurice et al., 2004). Neste casos, é importante ter em conta as razões dos valores omissos, que são referidas com mecanismos de omissão de dados (*missing data mechanism*). O mecanismo de omissão de dados é um modelo que descreve a probabilidade com que a resposta é ou não observada em determinada ocasião. Rubin (1976) e Little and Rubin (1987) classificam estes modelos como (Cabral and Gonçalves, 2011):

- omissão completamente aleatória (MCAR - *missing completely at random*)
- omissão aleatória (MAR - *missing at random*)
- omissão não aleatória (NMAR - *not missing at random*)

Os dados omissos são classificados por MCAR quando a probabilidade da resposta estar omissa não está relacionada com o valor específico da mesma ou com o conjunto de respostas observadas. A característica principal é de a dos dados observados poderem ser considerados uma amostra aleatória dos dados completos. Como consequência, os momentos (por exemplo, média, variância, covariância) e as distribuições para os dados observados não diferem dos correspondentes momentos nem das distribuições para os dados completos. Todos os métodos de análise de dados longitudinais que levam a inferências válidas na ausência de dados omissos, conduzem também a inferências válidas quando são aplicados a dados omissos MCAR.

Dados omissos dizem-se MAR quando a probabilidade das respostas serem omissas depende do conjunto de respostas observadas, mas não se encontra relacionada com os valores omissos. Quando o mecanismo de omissão é MAR, alguns métodos de análise de dados longitudinais deixam de produzir estimativas válidas se a distribuição conjunta Y_i , vector das variáveis resposta para o indivíduo i , não for corretamente especificada, ou corretamente modelado o mecanismo de omissão. Os métodos baseados no método da máxima verosimilhança conseguem produzir estimativas válidas quando o mecanismo de omissão é MAR (Cabral and Gonçalves, 2011, Diggle et al., 2002, Fitzmaurice et al., 2004).

²GEE: Generalized Estimating Equations

Por último, dados omissos são NMAR quando a probabilidade da resposta estar omissa está relacionada com os valores específicos que deviam ter sido obtidos. Um mecanismo NMAR é muitas vezes referido como "*nonignorable missingness*". O termo "*nonignorable*" refere-se ao facto do mecanismo de omissão de dados não poder ser ignorado quando o objectivo é fazer inferência sobre a distribuição das respostas longitudinais completas. Quando estamos perante um mecanismo de omissão de dados NMAR, quase todos os métodos de análise para dados longitudinais não são válidos (Fitzmaurice et al., 2004).

3.2 Modelo Linear de Efeitos Mistos

Os modelos lineares de efeitos mistos são utilizados para descrever a relação entre uma variável resposta e uma ou mais covariáveis em dados agrupados, tais como dados longitudinais e medições repetidas (Pinheiro e Bates, 2000). Estes modelos são uma extensão dos modelos lineares e a sua característica principal é a inclusão de efeitos aleatórios. Os efeitos aleatórios permitem descrever, ao longo do tempo, as alterações dentro de cada indivíduo e flexibilizar a representação da estrutura de variância-covariância induzida pelo agrupamento dos dados. (Cabral and Gonçalves, 2011)

Os modelos lineares de efeitos mistos devem o seu nome ao facto de incorporarem efeitos fixos, isto é, parâmetros que são associados a toda a população, e efeitos aleatórios, associados aos indivíduos selecionados aleatoriamente da população. No caso em que os dados são agrupados por diversos níveis de efeitos aleatórios, os modelos correspondentes são designados por modelos de efeitos mistos multinível.

Neste capítulo é introduzido o modelo linear de efeitos mistos usando a forma paramétrica proposta por Laird & Ware (1982) para o caso em que se tem apenas um nível de agrupamento.

3.3 O Modelo

O modelo linear de efeitos mistos para um único nível de agrupamento, descrito por Laird and Ware (1982) é dado por: (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000)

$$Y_i = X_i\beta + Z_ib_i + \epsilon_i, \quad (3.1)$$

com $i = 1, \dots, n$ (n - número de indivíduos), onde $Y_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{iT_i})$ é o vector $T_i \times 1$ das variáveis respostas para o indivíduo i , X_i é a matriz $T_i \times p$ de covariáveis dos efeitos fixos, β é o vector $p \times 1$ (p - número de covariáveis) dos efeitos fixos (parâmetros desconhecidos), Z_i é a matriz $T_i \times q$ de covariáveis dos efeitos aleatórios, b_i é o vector $q \times 1$ dos efeitos aleatórios e ϵ_i é o vector $T_i \times 1$ dos erros aleatórios dentro do grupo i . As condições do modelo são $b_i \sim N(0, D)$, $\epsilon_i \sim N(0, \Sigma_i)$ e b_i e ϵ_i independentes para os diferentes grupos i e entre si, com $i = 1, \dots, n$, onde D é uma matriz $q \times q$ e Σ_i é uma matriz $T_i \times T_i$, ambas definidas positivas.

Conclui-se que a distribuição de Y_i condicionada pelo efeito aleatório b_i é Gaussiana multivariada com valor médio $X_i\beta + Z_ib_i$ e matriz de variância-covariância Σ_i , isto é

$$Y_i | b_i \sim N(X_i\beta + Z_ib_i, \Sigma_i). \quad (3.2)$$

A matriz Σ_i representa a variação intra-grupo (intra-indivíduo).

A função densidade de probabilidade (f.d.p.) correspondente é dada por

$$f(y_i|b_i) = (2\pi)^{-T_i/2} |\Sigma_i|^{-1/2} \exp \left(-\frac{(Y_i - X_i\beta - Z_ib_i)^\top \Sigma_i^{-1} (Y_i - X_i\beta - Z_ib_i)}{2} \right). \quad (3.3)$$

A f.d.p. de b_i é

$$f(b_i) = (2\pi)^{-q/2} |D|^{-1/2} \exp \left(-\frac{b_i^\top D^{-1} b_i}{2} \right). \quad (3.4)$$

Consequentemente a f.d.p. marginal de Y_i é dada por (Cabral and Gonçalves, 2011)

$$\begin{aligned} f(y_i) &= \int f(y_i, b_i) db_i \\ &= \int f(y_i|b_i) f(b_i) db_i \\ &= (2\pi)^{-T_i/2} |V_i|^{-1/2} \exp \left(-\frac{(Y_i - X_i\beta)^\top V_i^{-1} (Y_i - X_i\beta)}{2} \right). \end{aligned} \quad (3.5)$$

ou seja, $f(y_i)$ é a função densidade de uma variável aleatória Gaussiana T_i -dimensional com valor médio $X_i\beta$ e com matriz de variância-covariância $V_i = Z_i D Z_i^\top + \Sigma_i$,

$$Y_i \sim N(X_i\beta, V_i). \quad (3.6)$$

V_i é uma matriz $T_i \times T_i$ definida positiva, e representa a variação entre-grupos.

Assim, para cada grupo, obtém-se o modelo

$$Y = X\beta + Zb + \epsilon, \quad (3.7)$$

onde Y é um vector $N \times 1$, $N = \sum_{i=1}^{n_i} T_i$, X é uma matriz $N \times p$, Z é uma matriz $N \times q$, b e ϵ , são vectores $qn \times 1$ e $N \times 1$, respectivamente.

Para o modelo (3.7) o valor esperado é dado por $X\beta$ e a variância por

$$V = Z\tilde{D}Z^\top + \Sigma,$$

onde $Z = \text{diag}(Z_1, \dots, Z_n)$, $\tilde{D} = \text{diag}(D, \dots, D)$, $\Sigma = \text{diag}(\Sigma_1, \dots, \Sigma_n)$ e $V = \text{diag}(V_1, \dots, V_n)$ são matrizes diagonais por blocos de dimensão $N \times qn$, $qn \times qn$, $N \times N$ e $N \times N$ respectivamente. A distribuição da v.a. Y é Gaussiana multivariada dada então por

$$Y \sim N(X\beta, V)$$

Assim, o modelo (3.1) pode ser definido através das f.d.p. $f(y_i|b_i)$ e $f(b_i)$. A esta definição dá-se o nome de formulação hierárquica do modelo linear misto. À corresponde distribuição Gaussiana marginal com f.d.p. dado pela equação (3.5) dá-se o nome de formulação marginal do modelo (Cabral and Gonçalves, 2011, Verbeke and Molenberghs, 2000).

3.3.1 Estimação dos Parâmetros do Modelo Marginal

Os dois métodos mais usados para a estimação dos parâmetros do modelo marginal são o método da máxima verosimilhança (ML³) e o método da máxima verosimilhança restrita (REML⁴). Os parâmetros a estimar são β , o vector dos efeitos fixos, e as componentes D e Σ da matriz V .

Na descrição de cada método, assume-se que

$$\Sigma_i = \sigma^2 I_{T_i} \text{ e } D = \sigma^2 G, \quad (3.8)$$

sendo a análise de outras estruturas para a matriz Σ_i feita na secção 3.3.7. A matriz de variância-covariância de Y_i tem portanto a forma $V_i = \sigma^2(Z_i G Z_i^\top + I_{T_i}) = \sigma^2 M_i$, o mesmo se aplica a Y com $V = \sigma^2(Z \tilde{D} Z^\top + I) = \sigma^2 M$, para matrizes M_i e M . A este modelo dá-se o nome de modelo linear misto básico (Pinheiro and Bates, 2000).

Método da Máxima Verosimilhança (ML)

Seja β o vector dos efeitos fixos, θ o vector com todos as componentes da variância em G e $\alpha^\top = (\theta^\top, \sigma^\top)$. Assumindo a independência entre indivíduos, a função de verosimilhança associada à amostra aleatória Y_i, \dots, Y_n é

$$L(y; \beta, \alpha) = \prod_{i=1}^n \frac{1}{(2\pi)^{T_i/2}} |V_i(\alpha)|^{-1/2} \exp\left(-\frac{(y_i - X_i\beta)^\top V_i^{-1}(\alpha)(y_i - X_i\beta)}{2}\right) \quad (3.9)$$

ou, alternativamente (Pinheiro and Bates, 2000),

$$L(y; \beta, \alpha, \sigma^2) = \prod_{i=1}^n \frac{1}{(2\pi\sigma^2)^{T_i/2}} |M_i(\theta)|^{-1/2} \exp\left(-\frac{(y_i - X_i\beta)^\top M_i^{-1}(\theta)(y_i - X_i\beta)}{2\sigma^2}\right) \quad (3.10)$$

sendo o respectivo logaritmo dado por

$$l(y; \beta, \alpha) = -\frac{N}{2} \log(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log|V_i(\alpha)| - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (y_i - X_i\beta)^\top V_i^{-1}(\alpha)(y_i - X_i\beta) \quad (3.11)$$

³Maximum Likelihood

⁴Restridted Maximum Likelihood

e por

$$l(y; \beta, \alpha, \sigma^2) = -\frac{N}{2} \log(2\pi\sigma^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log|M_i(\theta)| - \frac{1}{2\sigma^2} \sum_{i=1}^n (y_i - X_i\beta)^\top M_i^{-1}(\theta) (y_i - X_i\beta) \quad (3.12)$$

uma vez que $N = \sum_{i=1}^n T_i$ (Cabral and Gonçalves, 2011).

Os estimadores de máxima verosimilhança para os parâmetros do modelo são obtidos da seguinte forma:

1. Para um dado α , igualando a derivada parcial de (3.11) em ordem a β a zero e resolvendo-a em ordem a esse parâmetro, obtém-se (Cabral and Gonçalves, 2011, Fitzmaurice et al., 2004)

$$\begin{aligned} \hat{\beta}_{ML}(\alpha) &= \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} X_i \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} Y_i \right) \\ &= (X^\top V^{-1} X)^{-1} X^\top V^{-1} Y \end{aligned} \quad (3.13)$$

que mais não é do que o estimador dos mínimos quadrados generalizados (GLS) de β , assumindo α conhecido.

2. Para um dado θ , igualando a zero as derivadas parciais de (3.12) em ordem a β e a σ^2 e resolvendo o sistema em ordem a esses parâmetros; obtém-se (Pinheiro and Bates, 2000)

$$\hat{\beta}_{ML}(\theta) = \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top M_i^{-1} X_i \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top M_i^{-1} Y_i \right) \quad (3.14)$$

e

$$\hat{\sigma}_{ML}^2(\theta) = \frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - X_i \hat{\beta}(\theta))^\top M_i^{-1} (Y_i - X_i \hat{\beta}(\theta))}{N} \quad (3.15)$$

3. Quando α é desconhecido, o estimador de máxima verosimilhança para α é obtido maximizando-se (3.11) com respeito a α , após β ter sido substituído por (3.13) ⁵. O mesmo resultado pode ser obtido maximizando-se (3.11) simultaneamente com respeito a α e a β (Pinheiro and Bates, 2000).

O processo de maximização de (3.9) e (3.10) (ou (3.11) e (3.12)) requer métodos numéricos de optimização (Cabral and Gonçalves, 2011).

Método da Máxima Verosimilhança Restrita (REML)

⁵Ao logaritmo da função verosimilhança assim obtido chama-se logaritmo da função verosimilhança perfilada ou função log-verosimilhança perfilada.

No método de máxima verosimilhança, a perda de graus de liberdade resultante da estimação dos efeitos fixos não é tida em conta, originando estimadores enviesados para as componentes da variância. Este problema é resolvido pelo método da máxima verosimilhança restrita, introduzido por Patterson & Thompson (1971) e mais tarde desenvolvido por Harville (1974, 1977).

O método de máxima verosimilhança restrita é baseado numa transformação de dados. Mais precisamente, faz-se

$$U = A^\top Y, \quad (3.16)$$

onde A é uma matriz $N \times (N - p)$ de característica completa ortogonal às colunas da matriz X , tal que a distribuição de U não depende de β , uma maneira de se obter esta transformação é fazer-se $A = I - X(X^\top X)^{-1}X^\top$. Tem-se que $U \sim N(0, A^\top V(\alpha)A)$ para qualquer valor de β . Aos elementos de U chama-se contrastes de erros (Cabral and Gonçalves, 2011, Verbeke and Molenberghs, 2000)

A função de verosimilhança para os contrastes dos erros (função de verosimilhança restrita) pode ser escrita da seguinte forma:

$$\begin{aligned} L_{REML}(y; \alpha) &= (2\pi)^{-(N-p)/2} \left| \sum_{i=1}^n X_i^\top X_i \right|^{1/2} \\ &\times \left| \sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1}(\alpha) X_i \right|^{1/2} \prod_{i=1}^n |V_i(\alpha)|^{-1/2} \\ &\times \exp \left(-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (y_i - X_i \hat{\beta})^\top V_i^{-1}(\alpha) (y_i - X_i \hat{\beta}) \right) \end{aligned} \quad (3.17)$$

onde $\hat{\beta}$ é dado por (3.13) (Cabral and Gonçalves, 2011, Fitzmaurice et al., 2004, Harville, 1974).

O logaritmo da função de verosimilhança restrita é dado por:

$$\begin{aligned} l_R = \log L_{REML}(y; \alpha) &= \text{const} - \frac{1}{2} \log \left| \sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1}(\alpha) X_i \right| \\ &- \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log |V_i(\alpha)| \\ &\times \left(-\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (y_i - X_i \hat{\beta})^\top V_i^{-1}(\alpha) (y_i - X_i \hat{\beta}) \right) \end{aligned} \quad (3.18)$$

Maximizando a equação (3.18) em ordem a α obtêm-se os estimadores do método da máxima verosimilhança restrita de α , $\tilde{\alpha}_{REML}$ (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000).

Comparando a expressão do logaritmo dada por (3.11) com a equação (3.18) verifica-se que a diferença entre elas é o termo $-\frac{1}{2}\log|\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1}(\alpha)X_i|$ existente em (3.18) e inexistente em (3.11). Como $-\frac{1}{2}\log|\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1}(\alpha)X_i|$ não depende de β , os estimadores da máxima verosimilhança restrita de α e β podem ser obtidos maximizando-se a função de verosimilhança restrita

$$L_{REML}(y; \beta, \alpha) = L_{ML}(y; \beta, \alpha) \left| \sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1}(\alpha)X_i \right|^{-1/2} \quad (3.19)$$

com respeito a todos os parâmetros (α e β), simultaneamente (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000).

Utilizando (3.18) ou (3.19) para obter o estimador pelo método da máxima verosimilhança restrita para α , o estimador pelo método da máxima verosimilhança restrita para β , $\hat{\beta}_{REML}$, é obtido substituindo na equação (3.19) V_i por $\hat{V}_i(\hat{\alpha}_{REML})$:

$$\begin{aligned} \hat{\beta}_{REML} &= \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top \hat{V}_i^{-1}(\hat{\alpha}_{REML})X_i \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top \hat{V}_i^{-1}(\hat{\alpha}_{REML})Y_i \right) \\ &= \left(X^\top \hat{V}_{REML}^{-1} X \right)^{-1} X^\top \hat{V}_{REML}^{-1} Y \end{aligned} \quad (3.20)$$

Para qualquer A , obtém-se os mesmos estimadores das componentes da variância, isto é, os estimadores não dependem de A e o estimador $\hat{\beta}_{REML}$ não é igual ao estimador $\hat{\beta}_{ML}$ (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000).

Patterson & Thompson (1971) provaram que, na ausência de informação sobre β , nenhuma informação sobre α é perdida quando a inferência é baseada em U em vez de Y . Harville (1974) mostrou, de um ponto de vista Bayesiano, que usando somente contrastes de erros para fazer inferências sobre α é equivalente a usar todos os dados para fazer essas inferências, mas ignorando qualquer distribuição *a priori* sobre β .

Os dois métodos (ML e REML) baseiam-se na máxima verosimilhança, pelo que, normalmente, produzem estimativas semelhantes, embora a diferença aumente com o aumento do número de termos fixos no modelo, em particular, as estimativas pelo método da máxima verosimilhança das componentes da variância são menores do que as obtidas pelo método da máxima verosimilhança restrita (Pinheiro & Bates, 2000).

É importante notar que o método da máxima verosimilhança obtém estimadores para os efeitos fixos, enquanto que o método da máxima verosimilhança restrita, por si só, não. (Cabral & Gonçalves, 2011). Por outro lado, tendo em atenção o termo $\frac{1}{2}\log|\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1}(\alpha)X_i|$ na equação (3.18) conclui-se que qualquer alteração na matriz X dos efeitos fixos alteram também $\log L_{REML}(y; \alpha)$, enquanto que os estimadores da máxima verosimilhança não variam face a reparametrizações dos efeitos fixos (isto é, alterações nos contraste de uma variável explicativa), o que não acontece com os estimadores da máxima verosimilhança

restrita (Pinheiro & Bates, 2000). Este aspecto inviabiliza a comparação, com base na função de verosimilhança restrita, de modelos lineares mistos com diferentes estruturas de efeitos fixos.

Os estimadores do método da máxima verosimilhança restrita para os parâmetros da variância e covariância são não enviesados, por contraste com os obtidos pelo método da máxima verosimilhança (Pinheiro and Bates, 2000).

3.3.2 Predição dos Efeitos Aleatórios

Em muitas aplicações de dados longitudinais, o interesse principal reside na inferência sobre os efeitos fixos, β , e sobre as componentes da variância. Estes parâmetros refletem as mudanças que as covariáveis produzem na resposta média ao longo do tempo. A predição dos efeitos aleatórios é igualmente importante, pois os efeitos aleatórios b_i são variáveis aleatórias e refletem o "desvio" na evolução do i -ésimo indivíduo em relação ao valor esperado da população $X_i\beta$ (Fitzmaurice et al., 2004). Os preditores dos efeitos aleatórios podem ser interpretados como resíduos que podem ser úteis na detecção de perfis especiais (Verbeke and Molenberghs, 2000).

Melhor Preditor Linear Centrado (BLUP⁶)

Pelo facto dos b_i serem variáveis aleatórias, é natural usarem-se os métodos Bayesianos para obter os seus preditores (Cabral and Gonçalves, 2011, Fitzmaurice et al., 2004).

Na secção 2.2.1 viu-se que a distribuição de Y_i condicional a b_i é $Y_i | b_i \sim N(X_i\beta + Z_i b_i, \Sigma_i)$ e a distribuição de b_i é $N(0, D)$; de acordo com a abordagem Bayesiana, a distribuição *a priori* para b_i é $N(0, D)$. A distribuição *a posteriori* de b_i , definida como a distribuição de b_i condicionada por Y_i então pelo teorema de Bayes (Fitzmaurice et al., 2004)

$$f(b_i|y_i) = f(b_i|Y_i = y_i) = \frac{f(y_i|b_i)f(b_i)}{\int f(y_i|b_i)f(b_i)db_i}$$

Com base nas propriedades do modelo Gaussiano a distribuição conjunta de b_i e de Y_i é Gaussiana multivariada

$$\begin{bmatrix} b_i \\ Y_i \end{bmatrix} \sim N \left(\begin{bmatrix} 0 \\ X_i\beta \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} D & DZ_i^\top \\ Z_i D & Z_i D Z_i^\top + \Sigma_i \end{bmatrix} \right)$$

de onde se conclui que

$$b_i|y_i \sim N \left(DZ_i^\top (Z_i D Z_i^\top + \Sigma_i)^{-1} (y_i - X_i\beta), D - DZ_i^\top (Z_i D Z_i^\top + \Sigma_i)^{-1} Z_i D \right).$$

O valor esperado da distribuição *a posteriori* é então:

$$\begin{aligned} E(b_i|y_i = y_i) &= DZ_i^\top (Z_i D Z_i^\top + \Sigma_i)^{-1} (y_i - X_i\beta) \\ &= DZ_i^\top V_i^{-1} (y_i - X_i\beta). \end{aligned}$$

⁶Best Linear Unbiased Predictor

Assumindo α conhecido, o melhor preditor linear centrado (BLUP) de b_i , é obtido substituindo, na expressão anterior, β por $\hat{\beta}(\alpha) = (X^\top V^{-1} X)^{-1} X^\top V^{-1} y$ e tem-se $\tilde{b}_i(\alpha) = DZ_i^\top V_i^{-1}(y_i - X_i \hat{\beta}(\alpha))$, ou $\tilde{b}(\alpha) = \tilde{D}Z^\top V^{-1}(y - X \hat{\beta}(\alpha))$. Condicionado a α , o preditor de qualquer combinação linear $u = a_\beta^\top \beta + a_b^\top b_i$ do vetor dos efeitos fixos β e do vector b_i dos efeitos aleatórios, para os vectores a_β e a_b conhecidos de dimensão $p \times 1$ e $q \times 1$, respectivamente, é dado por:

$$\tilde{u}(\alpha) = a_\beta^\top \hat{\beta}(\alpha) + a_b^\top \tilde{b}_i(\alpha)$$

e prova-se que $\tilde{u}(\alpha)$ é o BLUP de u (Cabral and Gonçalves, 2011).

Estimação de Bayes Empírica e Shrinkage (Fitzmaurice et al., 2004)

Na caso em que as componentes da variância α não são conhecidas, a utilização de uma abordagem Bayesianas completa requer que sejam especificadas as distribuições *a priori* de \tilde{D} e Σ e, posteriormente procede-se à integração em relação aos parâmetros. Na prática opta-se por substituir \tilde{D} e Σ pelas suas estimativas ML ou REML. Este procedimento chama-se estimação de Bayes Empírica (empirical Bayes - EB). Os estimadores EB são designados por \hat{b} .

Para ilustrar a interpretação dos estimadores EB, considera-se o preditor, \hat{Y}_i , perfil do i -ésimo individuo (Cabral and Gonçalves, 2011, Fitzmaurice et al., 2004)

$$\begin{aligned} \hat{Y}_i &= X_i \hat{\beta} + Z_i \hat{b}_i \\ &= X_i \hat{\beta} + (Z_i D Z_i^\top + V_i^{-1})(y_i - X_i \beta) \\ &= (I_{T_i} - Z_i D Z_i^\top + V_i^{-1}) X_i \hat{\beta} + Z_i D Z_i^\top y_i + V_i^{-1} y_i \\ &= (\Sigma_i V_i^{-1}) X_i \hat{\beta} + (I_{T_i} - \Sigma_i V_i^{-1}) y_i \end{aligned} \tag{3.21}$$

\hat{Y}_i é uma média pesada do perfil médio da população $X_i \hat{\beta}$ e dos dados y_i , com pesos $\Sigma_i V_i^{-1}$ e $I_{T_i} - \Sigma_i V_i^{-1}$, respectivamente. Se a variabilidade dos erros é grande em comparação com a variabilidade entre os indivíduos (modelada através dos efeitos aleatórios) é dado mais peso a $X_i \hat{\beta}$ ao passo que será dado mais peso aos dados na situação contrária. Esta propriedade é designada por *shrinkage*. A expressão (3.21) mostra como o preditor do perfil do i -ésimo individuo é contraído (*shrinks*) para o perfil médio da população.

Para qualquer combinação linear $\lambda^\top b_i$ dos efeitos aleatórios, tem-se

$$\text{var}(\lambda^\top \hat{b}_i) \leq \text{var}(\lambda^\top b_i).$$

De facto, sendo $\tilde{b}_i = E(b_i|y_i)$ o preditor de b_i tem-se (Fitzmaurice et al., 2004)

$$\begin{aligned} \text{var}(b_i) &= \text{var}[E(b_i|y_i)] + E[\text{var}(b_i|y_i)] \\ &> \text{var}(\tilde{b}_i) \end{aligned}$$

uma vez que o segundo termo é não negativo e portanto $var(\tilde{b}_i) \leq var(b_i)$ (Cabral and Gonçalves, 2011).

3.3.3 Inferência Estatística para os Efeitos Fixos

O principal interesse da análise dos efeitos fixos reside na inferência sobre os parâmetros do modelo de modo a que os resultados obtidos possam ser generalizados para a população a partir da qual foi obtida a amostra. O primeiro passo na inferência com base no estimador de um parâmetro é o conhecimento da distribuição desse estimador.

Distribuições Assintóticas

O estimador de β dado por (Cabral and Gonçalves, 2011)

$$\hat{\beta}(\alpha) = \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} X_i \right)^{-1} \sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} Y_i$$

sob a hipótese do modelo marginal dado por (3.6) e condicionado por α , tem distribuição Gaussiana multivariada com valor esperado

$$E(\hat{\beta}(\alpha)) = \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} X_i \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} E[Y_i] \right) = \beta$$

e matriz de variância-covariância

$$\begin{aligned} var(\hat{\beta}(\alpha)) &= \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} X_i \right)^{-1} \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} var(Y_i) V_i^{-1} X_i \right) \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} X_i \right)^{-1} \\ &= \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top V_i^{-1} X_i \right)^{-1}. \end{aligned}$$

Como na prática α é desconhecido, tem de se recorrer a resultados assintóticos.

Sob certas condições de regularidade, satisfeitas na prática, os estimadores de máxima verosimilhança são consistentes e a distribuição assintótica é Gaussiana multivariada. A matriz de variância-covariância aproximada dos estimadores é dada pela inversa da matriz de informação de Fisher correspondente ao logaritmo da função de verosimilhança (Pinheiro and Bates, 2000).

Dado que (Pinheiro and Bates, 2000)

$$E \left[\frac{\partial^2 \ell}{\partial \beta \partial \theta^\top} \right] = 0 \text{ e } E \left[\frac{\partial^2 \ell}{\partial \beta \partial \sigma^2} \right] = 0$$

os estimadores da máxima verosimilhança dos efeitos fixos são assintoticamente não correlacionados com os estimadores de θ e σ^2 . A distribuição assintótica dos estimadores da máxima verosimilhança é (Pinheiro and Bates, 2000)

$$\hat{\beta} \sim N(\beta, \sigma^2(X^\top M^{-1}(\theta)X)^{-1})$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\theta} \\ \log(\hat{\sigma}) \end{bmatrix} \sim N \left(\begin{bmatrix} \theta \\ \log(\sigma) \end{bmatrix}, I^{-1}(\theta, \sigma) \right) \quad (3.22)$$

com

$$I(\theta, \sigma) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \ell(\theta, \sigma^2)}{\partial \theta \partial \theta^\top} & \frac{\partial^2 \ell(\theta, \sigma^2)}{\partial \log \sigma \partial \theta^\top} \\ \frac{\partial^2 \ell(\theta, \sigma^2)}{\partial \theta \partial \log \sigma} & \frac{\partial^2 \ell(\theta, \sigma^2)}{\partial^2 \log \sigma} \end{bmatrix} \quad (3.23)$$

onde $\ell(\theta, \sigma^2)$ designa o logaritmo da função de verosimilhança perfilada nos efeitos fixos e $I(\theta, \sigma)$ é a matriz empírica de informação de Fisher.

Teste de Razão de Verosimilhanças

O teste de razão de verosimilhanças pode ser usado para comparar modelos encaixados, que difiram apenas nas estrutura dos efeitos fixos.

A estatística de teste é dada por:

$$2 \log \left(\frac{L_1}{L_0} \right) = 2(\log L_1 - \log L_0) \quad (3.24)$$

onde L_1 é a verosimilhança do modelo mais geral, isto é, com mais parâmetros, L_0 a do modelo encaixado. Sob a hipótese nula, que afirma a igualdade da qualidade do ajustamento para os dois modelos, a distribuição assintótica da estatística de teste é um qui-quadrado com $k_1 - k_0$ graus de liberdade ($\chi^2_{k_1 - k_0}$), onde $k_1 - k_0$ é a diferença entre o número de parâmetros dos dois modelos.

Este teste apenas pode ser usado se os estimadores dos modelos forem estimados pelo método da máxima verosimilhança, pois o logaritmo da função de verosimilhança restrita é alterado se as especificações dos efeitos fixos forem igualmente alteradas (secção 3.3.1).

Pinheiro & Bates recomendam a utilização de testes-t e F aproximados para avaliar a significância dos efeitos fixos, pois do teste de razão de verosimilhanças pode resultar um valor-p inferior ao verdadeiro valor-p do teste. E, à medida que, no modelo mais restrito, o número de parâmetros removidos dos efeitos fixos aumenta em comparação com o número total de observações, aumenta também a imprecisão dos valores-p resultantes.

Teste-t e Teste-F aproximados

O teste-t avalia a significância marginal de cada parâmetro dos efeitos fixos quando todos os outros efeitos fixos estão presentes no modelo (Pinheiro & Bates, 2000).

Para testar

$$H_0 : \beta_j = 0 \text{ vs } H_1 : \beta_j \neq 0,$$

para algum $j = 1, \dots, p$, utiliza-se a estatística de teste dada pela expressão:

$$\frac{\hat{\beta}_j}{\hat{\sigma}_{REML} \sqrt{\left[\left(\sum_{i=1}^n X_i^\top M_i^{-1}(\hat{\theta}) X_i \right)^{-1} \right]_{jj}}} \quad (3.25)$$

que, sob a hipótese nula, tem distribuição assintótica t-Student com gl_j graus de liberdade. A estatística de teste está condicionada pelo estimador $\hat{\theta}$ (vector com todas as componentes da variância), sendo σ^2 substituído pelo seu estimador dado pelo método da máxima verosimilhança restrita, por isso, Pinheiro & Bates (2000) chamam a este teste teste-t condicional.

O teste-F testa a significância de um ou mais termos dos efeitos fixos do modelo. Pelo mesmo argumento, Pinheiro & Bates (2000) chamam a este teste teste-F condicional. Para testar

$$H_0 : L\beta = 0 \text{ vs } H_1 : L\beta \neq 0$$

onde L é uma matriz conhecida, é usada a estatística de teste dada por:

$$F = \frac{\hat{\beta}^\top L^\top \left[L \hat{\sigma}_{REML} \left(\sum_{i=1}^n X_i^\top M_i^{-1}(\hat{\theta}) X_i \right)^{-1} L^\top \right] L \hat{\beta}}{r(L)} \quad (3.26)$$

que, sob a hipótese nula, tem distribuição assintótica F de Snedecor com (l, v) graus de liberdade. O número de graus de liberdade, l , do numerador do teste-F é dado pela característica da matriz L , $r(L)$.

Para os dois testes, existem diversos métodos para estimar o número de graus de liberdade do denominador, e os diferentes métodos conduzem a diferentes resultados. Para a análise de dados longitudinais, os diferentes indivíduos contribuem com informação independente, o que se traduz num número de graus de liberdade suficientemente grande, qualquer que seja o método utilizado para o estimar, e consequentemente leva a valores-p muito semelhantes (Cabral and Gonçalves, 2011, Verbeke and Molenberghs, 2000).

Intervalos de Confiança

Os intervalos de confiança aproximados para os efeitos fixos são determinados com base nos teste-t aproximados.

Seja gl_j o número de graus de liberdade do teste-t correspondente ao j-ésimo efeito fixo. O intervalo de confiança aproximado para β_j com nível de confiança $(1 - \alpha)$ é:

$$\hat{\beta}_j \pm t_{(\tau_j, 1-\alpha/2)} \hat{\sigma}_{REML} \sqrt{\left[\left(\sum_{i=1}^n X_i^\top M_i^{-1}(\hat{\theta}) X_i \right)^{-1} \right]_{jj}} \quad (3.27)$$

onde $t_{(\tau_j, 1-\alpha/2)}$ representa o quantil $(1 - \alpha/2)$ da distribuição t-Student com gl_j graus de liberdade (Pinheiro & Bates, 2000).

3.3.4 Inferência para as Componentes da Variância

Os efeitos aleatórios permitem modelar/explicar a variabilidade que não é explicada pelas covariáveis do modelo. Esta variabilidade pode ser causada pela não inclusão de alguma covariável desconhecida ou pela variabilidade existente entre os diferentes níveis de agrupamento.

A modelação da matriz das componentes da variância, quer quanto ao número de efeitos aleatórios quer quanto à estrutura de correlação entre eles, é útil na interpretação da variação (aleatória) dos dados, sendo mesmo essencial para obter inferências válidas para os parâmetros do valor médio do modelo.

Teste de Razão de Verossimilhanças

Para um dado β , a comparação de modelos encaixados com diferentes estruturas da matriz de variância-covariância dos efeitos aleatórios, corresponde a testar a hipótese nula de ter q efeitos aleatórios contra a hipótese alternativa de ter $q + k$ efeitos aleatórios ou testar a hipótese nula de ter q efeitos aleatórios independentes contra a hipótese alternativa de não serem independentes. Os parâmetros do modelo devem ser estimados pelo método da máxima verossimilhança restrita, para evitar estimadores enviesados para as componentes da variância, o que acontece com o método da máxima verossimilhança. É usado o teste de razão de verossimilhanças descrito na secção 3.3.3.

A condição exigida para que a estatística de teste tenha, assintoticamente, uma distribuição qui-quadrado com número de graus de liberdade igual à diferença entre as dimensões dos espaços de parâmetros especificados em H_0 e H_1 , é a de que a hipótese nula não esteja na fronteira dos espaços de parâmetros.

Pinheiro & Bates (2000) aconselham a utilização *naive* da distribuição assintótica de um qui-quadrado, com um número de graus de liberdade dado pela diferença entre os parâmetros estimados pelos modelos especificados nas hipóteses alternativa e nula, respectivamente ⁷.

Intervalos de Confiança para as Componentes da Variância

Os intervalos de confiança aproximados para as componentes da matriz de variância-covariância são obtidos à custa da distribuição assintótica dos estimadores dados pelos métodos da máxima verossimilhança e máxima verossimilhança restrita e dos teste-t aproximados descritos na secção 2.2.1.3 (Pinheiro & Bates, 2000).

Designando por $[I^{-1}]_{\sigma\sigma}$ o último elemento da diagonal da inversa da matriz de informação de Fisher, um intervalo de confiança aproximado com nível de confiança $(1 - \alpha)$ para o desvio padrão σ é:

$$\left[\hat{\sigma} \exp \left(-z_{(1-\alpha/2)} \sqrt{[I^{-1}]_{\sigma\sigma}} \right), \hat{\sigma} \exp \left(z_{(1-\alpha/2)} \sqrt{[I^{-1}]_{\sigma\sigma}} \right) \right] \quad (3.28)$$

onde $z_{(1-\alpha/2)}$ representa o quantil $(1 - \alpha/2)$ da distribuição Gaussiana padrão.

⁷Solução implementada na biblioteca *nlme* do *R*, deve ter-se em conta que o valor-p calculado desta forma é conservativo, isto é, é maior do que o verdadeiro valor-p (Pinheiro & Bates, 2000)

Este intervalo de confiança pode ser usado para o estimador do método da máxima verosimilhança e para o da máxima verosimilhança restrita, com as devidas alterações. Os intervalos de confiança para as componentes da matriz de variância-covariância dos efeitos aleatórios são mais difíceis de obter e são estimados com menor precisão do que os intervalos para os efeitos fixos e do que para o desvio padrão dentro dos grupos. O aumento da precisão na estimação dos intervalos de confiança para as componentes da variância só é possível com o aumento do número de grupos estudados (Pinheiro & Bates, 2000).

Critérios de Informação

Quando queremos comparar modelos não encaixados, ou seja, o modelo da hipótese nula não é um caso particular do modelo da hipótese alternativa, o teste de razão de verosimilhanças não é apropriado, quer se esteja a testar a significância dos efeitos fixos quer dos efeitos aleatórios. A comparação de modelos não encaixados é então feita com base em critérios de informação.

Os critérios de informação baseiam-se na comparação de modelos construídos a partir da maximização do logaritmo da verosimilhança, penalizando os modelos com maior número de parâmetros. Assim, quanto menor for o valor do critério de informação de um modelo melhor é o modelo.

Os critérios de informação mais comuns são (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000)

- Critério de Informação de Akaike (AIC ⁸), proposto por Akaike (1974), e dado por:

$$AIC = -2l(\hat{\beta}, \hat{\alpha}) + 2n_{par} \quad (3.29)$$

onde n_{par} é o número de parâmetros do modelo;

- Critério de Informação Bayesiana (BIC ⁹), proposto por Schwarz (1978), e dado por:

$$BIC = -2l(\hat{\beta}, \hat{\alpha}) + 2n_{par}\log(N) \quad (3.30)$$

onde n_{par} é o número de parâmetros do modelo e N é o número total de observações.

Nestes critérios, quanto menor o valor do critério melhor (*"smaller is better"*). Assim, quando usado o critério AIC para comparação de dois ou mais modelos, escolhemos o modelo com menor valor de AIC. Do mesmo modo, usando o critério BIC, é aceite o modelo com menor valor BIC (Pinheiro and Bates, 2000).

Os dois critérios são muito semelhantes, sendo o BIC mais sensível ao número de parâmetros incluídos no modelo, penalizando o modelo que tem mais parâmetros (Cabral and Gonçalves, 2011).

⁸*Akaike Information Criterion*

⁹*Bayesian Information Criterion*, também conhecido por *Schwarz's Bayesian Criterion (SBC)*

3.3.5 Inferência Estatística para os Efeitos Aleatórios

Para os efeitos aleatórios, o valor esperado e a variância do BLUP de b_i , \tilde{b}_i , são dados respectivamente por:

$$\begin{aligned} E[\tilde{b}_i(\alpha)] &= E[DZ_i^\top V_i^{-1}(Y_i - X_i\hat{\beta}(\alpha))] \\ &= DZ_i^\top V_i^{-1}(X_i\beta - X_i\beta) \\ &= 0 \end{aligned} \tag{3.31}$$

e

$$var[\tilde{b}_i(\alpha)] = DZ_i^\top \left[V_i^{-1} - V_i^{-1}X_i \left(\sum_{i=0}^n X_i^\top V_i^{-1}X_i \right)^{-1} X_i^\top V_i^{-1} \right] Z_i D. \tag{3.32}$$

A equação (3.32) subestima a variabilidade em $\tilde{b}_i(\alpha) - b_i$ uma vez que ignora a variação de b_i . Como consequência as inferências para b_i são geralmente baseadas em

$$var[\tilde{b}_i(\alpha) - b_i] = D - var[\tilde{b}_i(\alpha)] \tag{3.33}$$

como estimador da variação de $\tilde{b}_i(\alpha) - b_i$ (Laird & Ware, 1982 *in* Cabral & Gonçalves, 2011).

Na prática α é substituído pelo estimador encontrado pelo método da máxima verosimilhança ou da máxima verosimilhança restrita e quer (3.32) quer (3.33) subestimam a verdadeira variabilidade do estimador EB de b_i , uma vez que não têm em consideração a variabilidade introduzida ao substituir-se α pelo seu estimador.

A inferência sobre os b_i é também baseada em teste-t e teste-F aproximados, de forma semelhante ao que foi descrito para os efeitos fixos (Cabral and Gonçalves, 2011).

3.3.6 Análise dos Resíduos

A análise dos resíduos é o método usado para verificar se os pressupostos subjacentes ao modelo ajustado aos dados são válidos. No caso do modelo linear de efeitos mistos as condições a verificar são (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000)

- os **erros aleatórios** dentro do grupo são independentes e identicamente distribuídos, com distribuição Gaussiana de valor médio nulo e variância constante σ^2 e são independentes dos efeitos aleatórios.
- os **efeitos aleatórios** têm distribuição Gaussiana com valor médio nulo e matriz de variância-covariância D (não dependente do grupo) e são independentes para diferentes grupos.

Os gráficos de diagnóstico são a forma mais usada para a verificação destas condições ¹⁰.

¹⁰E a única disponibilizada nos programas estatísticos para estes modelos.

A verificação dos pressupostos para os erros aleatórios baseia-se na análise dos resíduos dentro dos grupos. Os resíduos consistem na diferença entre a resposta observada e o respectivo valor ajustado pelo modelo dentro de cada grupo.

Os gráficos mais usados para validar as condições impostas aos erros aleatórios incluem as caixas de bigodes dos resíduos por grupo e os gráficos dos resíduos padronizados *versus* os valores ajustados ou *versus* as covariáveis de interesse. O gráfico dos resíduos padronizados *versus* os valores ajustados é usado para avaliar a suposição de variância constante (Pinheiro and Bates, 2000). Também os gráficos dos valores observados *versus* os valores estimados, o gráfico da função de autocorrelação empírica e o gráfico de quantis dos resíduos são usados nesta análise.

No caso do pressuposto da homoscedasticidade ou da independência dos resíduos dos erros aleatórios ser violada procede-se à modelação da matriz de variância-covariância dos mesmos tal como descrito na secção 3.3.7.

3.3.7 Modelação da Matriz de Variâncias-Covariâncias dos Erros Aleatórios

O modelo linear de efeitos mistos, descrito na secção 3.3, permite uma flexibilidade em relação à estrutura dos efeitos aleatórios mas impõe a condição $\Sigma_i = \sigma^2 I_{T_i}$ para a estrutura dos erros aleatórios.

Continuamos com o modelo descrito na secção 3.3.

$$Y_i = X_i\beta + Z_ib_i + \epsilon_i, \quad (3.34)$$

mas com a generalização $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2 \Lambda_i)$, $i = 1, \dots, n$, onde Λ_i é uma matriz $T_i \times T_i$ definida positiva parametrizada por um número, geralmente pequeno, de parâmetros que se designa por λ (Pinheiro & Bates, 2000).

A matriz Λ_i admite raiz quadrada invertível $\Lambda_i^{1/2}$, com inversa $\Lambda_i^{-1/2}$, de modo que:

$$\Lambda_i = (\Lambda_i^{1/2})^\top \Lambda_i^{1/2}$$

e

$$\Lambda_i^{-1} = \Lambda_i^{-1/2} (\Lambda_i^{-1/2})^\top.$$

Considere-se a seguinte reparametrização do modelo:

$$\begin{aligned}
Y_i^* &= (\Lambda_i^{-1/2})^\top Y_i \\
X_i^* &= (\Lambda_i^{-1/2})^\top X_i \\
Z_i^* &= (\Lambda_i^{-1/2})^\top Z_i \\
\epsilon_i^* &= (\Lambda_i^{-1/2})^\top \epsilon_i.
\end{aligned} \tag{3.35}$$

Tendo o em atenção que:

$$\epsilon_i^* \sim N \left[(\Lambda_i^{-1/2})^\top 0, \sigma^2 (\Lambda_i^{-1/2})^\top \Lambda_i \Lambda_i^{-1/2} \right] = N(0, \sigma^2 I), \tag{3.36}$$

podemos reescrever a equação (3.34) como

$$Y_i^* = X_i^* \beta + Z_i^* b_i + \epsilon_i^*, \tag{3.37}$$

onde $b_i \sim N(0, D)$ e $\epsilon_i^* \sim N(0, \sigma^2 I)$, $i = 1, \dots, n$, isto é, Y_i^* é descrito através de um modelo linear misto básico (Pinheiro and Bates, 2000).

Atendendo a que $dy_i^* = |\Lambda_i^{-1/2}|$, então a função de verosimilhança para o modelo (3.34) é dada por:

$$\begin{aligned}
L(y; \beta, \theta, \sigma^2, \lambda) &= \prod_{i=1}^n f(y_i; \beta, \theta, \sigma^2, \lambda) \\
&= \prod_{i=1}^n f(y_i^*; \beta, \theta, \sigma^2, \lambda) |\Lambda_i^{-1/2}| \\
&= L(y^*; \beta, \theta, \sigma^2, \lambda) \prod_{i=1}^n |\Lambda_i^{-1/2}|
\end{aligned} \tag{3.38}$$

onde $f(\cdot)$ é a função densidade de probabilidade de Y_i .

A função de verosimilhança do modelo (3.34) corresponde portanto à função de verosimilhança do modelo linear de efeitos fixos básico, pelo que os resultados apresentados nas secções anteriores são válidos. O mesmo se pode dizer para a função de verosimilhança restrita do modelo (3.37) que é dada por (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000)

$$L_{REML}(y; \theta, \sigma^2, \lambda) = \int L(y; \beta, \theta, \sigma^2, \lambda) d\beta = L_{REML}(y^*; \theta, \sigma^2, \lambda) \prod_{i=1}^n |\Lambda_i^{-1/2}| \tag{3.39}$$

3.3.7.1 Decomposição da Matriz de Variância-Covariância

As matrizes Λ_i podem ser decompostas num produto de matrizes mais simples (Pinheiro and Bates, 2000)

$$\Lambda_i = W_i C_i W_i \tag{3.40}$$

onde W_i é uma matriz diagonal e C_i é uma matriz de correlação, ou seja, uma matriz definida positiva com todos os elementos da diagonal iguais a 1. A matriz W_i pode não ser única, pois podemos multiplicar cada uma das linhas por -1 e obter a mesma decomposição. Para garantir a sua unicidade impõe-se que W_i tenha todos os elementos da diagonal principal positivos. Por outro lado,

$$\begin{aligned} var(\epsilon_{it}) &= \sigma^2 [W_i]_{tt}^2 \\ corr(\epsilon_{it}, \epsilon_{it'}) &= [C_i]_{tt'} \end{aligned}$$

onde W_i descreve a variância e C_i descreve a correlações dos erros ϵ_i dentro do grupo. Esta decomposição da matriz Λ_i em duas componentes, uma de estrutura de variância e outra de estrutura de correlação, permite a modelação destas estruturas separadamente dando ao modelo linear de efeitos mistos geral uma grande flexibilidade. (Pinheiro and Bates, 2000)

3.3.7.2 Funções de Variância para Modelação da Heterocedasticidade

As funções de variância são usadas para modelar a estrutura da variância dos erros dentro do grupo usando eventualmente covariáveis. Estas funções foram estudadas em detalhe no contexto dos modelos lineares de efeitos mistos por Davidian and Giltinan (1995).

Segundo Davidian and Giltinan (1995) (Cabral and Gonçalves, 2011) a função variância dos erros dentro do grupo associada ao modelo (3.34) pode ser definida por:

$$var(\epsilon_{it}|b_i) = \sigma^2 g(\mu_{it}, \nu_{it}, \delta), \quad i = 1, \dots, n; \quad t = 1, \dots, T_i, \quad (3.41)$$

onde $\mu_{it} = E[y_{it}|b_i]$, ν_{it} é o vector de covariáveis, δ é o vector dos parâmetros da variância e $g(\cdot)$ é a função de variância, contínua em δ . Esta função é escolhida de modo a descrever a variabilidade intra-indivíduos, podendo ser a função exponencial, logarítmica, potência ou uma combinação destas funções, descritas na tabela 3.1 (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000).

Tabela 3.1: Funções de variância para modelação da heterocedasticidade

Descrição da classe	Variância ($var(\epsilon_{it})$)
Variância Fixa	$\sigma^2 \nu_{it}$
Variâncias diferentes por estrato	$\sigma^2 \delta_{s_{it}}^2$
Potência de uma covariável	$\sigma^2 \nu_{it} ^{2\delta}$
Exponencial de uma covariável	$\sigma^2 \exp(2\delta \nu_{it})$
Constante + Potência de uma covariável	$\sigma^2 (\delta_1 + \nu_{it} ^{\delta_2})^2$

ν_{it} - covariável; s_{it} - variável de estratificação; $\delta_1 > 0$

A formulação da função de variância descrita em (3.41) é muito flexível e intuitiva na medida em que permite que a variância dentro do indivíduo dependa dos efeitos fixos β e dos efeitos aleatórios b_i , através dos valores esperados μ_{it} . No entanto, coloca alguns problemas teóricos e computacionais, pois os erros dentro do grupo e os efeitos aleatórios deixam de ser independentes (Cabral and Gonçalves, 2011). Dado que $E[\epsilon_{it}|b_i] = 0$ então

$var(\epsilon_{it}) = E[var(\epsilon_{it}|b_i)]$ (Cabral and Gonçalves, 2011), a dependência dos erros dentro do indivíduo, em relação aos efeitos aleatórios, pode ser evitada integrando-se em relação aos efeitos aleatórios. Porém, pelo facto de a função de variância não ser linear em b_i , a integração em relação aos efeitos aleatórios, tendo como função de variância o modelo (3.41), é geralmente complicada do ponto de vista computacional. Em alternativa, Davidian and Giltinan (1995) (Cabral and Gonçalves, 2011) sugerem que se use um modelo aproximado em que os valores esperados μ_{it} são substituídos pelos seus BLUP $\hat{\mu}_{it} = x_{it}^\top \beta + z_{it}^\top \hat{b}_i$ onde x_{it} e z_{it} representam as t -ésimas linhas de X_i e Z_i , respectivamente. Deste modo:

$$var(\epsilon_{it}) \approx \sigma^2 g^2(\hat{\mu}_{it}, \nu_{it}, \delta), \quad i = 1, \dots, n; \quad t = 1, \dots, T_i. \quad (3.42)$$

Com esta aproximação os erros aleatórios e os efeitos aleatórios deixam de estar correlacionados, tal como acontece em (3.34), pelo que os resultados obtidos anteriormente continuam válidos. (Pinheiro and Bates, 2000)

É de salientar que se o modelo de variância condicional apresentado em (3.41) não depender de μ_{it} , então o modelo (3.42) fornece a variância marginal exata, não sendo por isso necessário recorrer a uma aproximação. (Cabral and Gonçalves, 2011)

3.3.7.3 Estruturas de Correlação para Modelação da Dependência

As estruturas de correlação são usadas para modelar a dependência entre as observações, no contexto dos modelos lineares de efeitos fixos para modelar a dependência entre os erros aleatórios dentro do grupo. Nesta secção é assumido que as estruturas de correlação são isotrópicas, isto é, a correlação entre dois erros ϵ_{it} e $\epsilon_{it'}$ depende de vectores p_{it} e $p_{it'}$ (p_{it} e $p_{it'}$ são escalares inteiros (Pinheiro and Bates, 2000)) apenas através da distância entre eles $d(p_{it}, p_{it'})$, e não dos valores particulares que tomam (Pinheiro and Bates, 2000).

A expressão geral para a estrutura de correlação dentro do grupo é expressa na forma, para $i = 1, \dots, M$ e $j, j' = 1, \dots, T_i$,

$$corr(\epsilon_{it}, \epsilon_{it'}) = h[d(p_{it}, p_{it'}), \rho], \quad (3.43)$$

onde ρ é um vector de parâmetros de correlação e $h(\cdot)$ é uma função de correlação que assume valores entre -1 e 1 , contínua em ρ e tal que $h(0, \rho) = 1$ (Pinheiro and Bates, 2000). Quanto mais próximos, no espaço ou no tempo, estiverem dois erros aleatórios, maior a sua dependência.

As estruturas de correlação foram desenvolvidas para duas classes de dados: séries temporais e dados espaciais. A primeira está associada a observações indexadas por um tempo que tome valores inteiros (unidimensional), enquanto que a segunda está associada a observações indexadas a um vector espacial tomando valores no plano real (bidimensional). Neste trabalho apenas foram estudadas as estruturas de correlação serial.

Estruturas de Correlação Serial

As estruturas de correlação serial são usadas para modelar a dependência em dados de séries temporais, ou seja, em observações feitas sequencialmente ao longo do tempo. Simplificando o pressuposto de isotropia, o modelo geral de correlação serial é dado por:

$$\text{corr}(\epsilon_{it}, \epsilon_{it'}) = h[|p_{it} - p_{it'}|, \rho]$$

No contexto das séries temporais, a função de correlação $h(\cdot)$ é designada por função de autocorrelação. A função de autocorrelação empírica, que consiste numa estimativa não paramétrica da função de autocorrelação, é bastante útil para verificar a correlação serial nos dados. Sejam

$$r_{it} = (y_{it} - \hat{y}_{it}) / \hat{\sigma}_{it} \quad (3.44)$$

onde $\hat{\sigma}_{it}$ é o estimador da variância de ϵ_{it} , os resíduos padronizados do modelo linear de efeitos mistos ajustado. A função de autocorrelação no espaçamento (lag) l é dada por:

$$\hat{\rho}(l) = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{t=1}^{T_i-l} r_{it} r_{i(t+l)} / N(l)}{\sum_{i=1}^n \sum_{t=1}^{T_i} r_{it}^2 / N(0)} \quad (3.45)$$

onde $N(l)$ representa o número de pares de resíduos utilizados no somatório do numerador da função.

Se as observações forem igualmente espaçadas, a função de autocorrelação empírica é usada (graficamente) para identificar o processo, analisando o gráfico desta função podemos concluir que:

- se os valores se aproximam de zero gradualmente então o processo pode ser identificado como auto-regressivo,
- caso a função de autocorrelação seja consistente dentro de

$$\pm z_{(1-\alpha/2)} / \sqrt{N(l)} z_{(1-\alpha/2)}$$

após o lag 2 ou 3 então o modelo pode ser identificado como um processo de médias móveis de ordem 1 ou 2.

As estruturas de correlação serial mais usadas na prática são:

Simetria Composta Assume-se uma correlação igual entre todos os erros aleatórios dentro do mesmo grupo; isto é, para o mesmo indivíduo os erros correspondentes a diferentes tempos estão todos igualmente correlacionados. O modelo de correlação é dado por:

$$\text{corr}(\epsilon_{it}, \epsilon_{it'}) = \rho, \forall t \neq t', \quad h(k, \rho) = \rho, \quad k = 1, 2, \dots$$

onde o único parâmetro de correlação ρ é designado por coeficiente de correlação intraclasse.

Esta estrutura é útil para aplicações que envolvem séries com um curto período de tempo dentro do grupo, ou quando todas as observações dentro do grupo são recolhidas ao mesmo tempo (Pinheiro and Bates, 2000).

A estrutura de correlação de simetria composta tende a ser muito simples nas aplicações práticas que envolvem séries temporais, assim, em geral, é mais realista assumir uma estrutura em que a correlação entre duas observações diminui em valor absoluto com a sua distância (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000).

Geral Na estrutura de correlação geral, cada correlação entre as observações é dada por um parâmetro diferente, e a função de correlação é dada por:

$$h(k, \rho) = \rho_k, \quad k = 1, 2, \dots \quad (3.46)$$

Pelo facto do número de parâmetros em (3.46) aumentarem quadraticamente com o número máximo de observações dentro do grupo, esta estrutura leva a modelos sobre-parametrizados, sendo útil apenas quando existem poucas observações por grupo (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000).

Auto-regressivo - Médias Móveis Esta família de estruturas de correlação inclui diferentes de classe de modelos lineares estacionários: modelos auto regressivos (AR), modelos de médias móveis (MA) e modelos auto-regressivos de médias móveis (ARMA).

Estes modelos assumem que as observações são feitas em intervalos de tempo inteiros e, para simplificar vamos omitir o índice referente ao individuo, pelo que, ϵ_t designa a observação que ocorreu no instante de tempo t . A distância (lag), ou período de tempo, entre duas observações ϵ_t e ϵ_s é dada por $|t - s|$, pelo que *lag1* refere-se a observações feitas com uma unidade de distância, *lag2* a observações feitas com duas unidades de distância, e assim sucessivamente (Pinheiro and Bates, 2000).

1. **Modelos Auto-regressivos - AR** Estes modelos expressam uma observação como combinação linear das observações anteriores acrescentada de um ruído homocedástico, a_t , centrado em zero $E[a_t] = 0$ e independente das observações anteriores

$$\epsilon_t = \phi_1 \epsilon_{t-1} + \dots + \phi_p \epsilon_{t-p} + a_t,$$

onde p é o número das observações anteriores incluídas no modelo linear e designado por ordem do modelo auto-regressivo e escreve-se $AR(p)$. Assim, existem p parâmetros de autocorrelação num modelo $AR(p)$ dados por $\Phi = (\phi_1, \dots, \phi_p)$.

O único parâmetro da correlação, ϕ , tem de ser não negativo.

Para modelos auto-regressivos de ordem superior a 1, a função de correlação é definida recursivamente através da equação às diferenças (Pinheiro and Bates, 2000)

$$h(k, \phi) = \phi_1 h(|k - 1|, \phi) + \dots + \phi_p h(|k - p|, \phi), \quad k = 1, 2, \dots$$

2. **Modelos de Média Móvel - MA** Nestes modelos assume-se que qualquer observação é uma combinação linear de termos de ruído, isto é,

$$\epsilon_t = \theta_1 a_{t-1} + \dots + \theta_q a_{t-q} + a_t, \quad (3.47)$$

onde q é número de termos de ruído incluídos no modelo linear. O valor de q é designado a ordem do modelo de médias móveis, $MA(q)$. Existem q parâmetros de correlação dados por $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_q)$ e a função de correlação para um modelo $MA(q)$ tem a forma:

$$h(k, \theta) = \begin{cases} \frac{\theta_k + \theta_1 \theta_{k-1} + \dots + \theta_{k-q} \theta_q}{1 + \theta_1^2 + \dots + \theta_q^2}, & k = 1, \dots, q \\ 0, & k = q + 1, q + 2, \dots \end{cases} \quad (3.48)$$

As observações separadas por mais do que q unidades de tempo não estão correlacionadas, uma vez que não partilham qualquer termo de ruído.

O modelo mais simples é o modelo de ordem 1, $MA(1)$ e tem-se:

$$h(1, \theta) = \rho_1 = \frac{\theta_1}{1 + \theta_1^2}, \quad |\rho_1| < 0.5.$$

3. **Modelo Auto-regressivos de Médias Móveis - ARMA** Estes modelos são obtidos combinando os modelos auto-regressivos e os modelos de médias móveis. Um modelo $ARMA(p, q)$ é dado por:

$$\epsilon_t = \sum_{i=1}^p \phi_i \epsilon_{t-i} + \sum_{j=1}^q \theta_j a_{t-j} + a_t.$$

Este modelo tem $p+q$ parâmetros de correlação, que correspondem à combinação dos p parâmetros auto-regressivos $\Phi = (\phi_1, \dots, \phi_p)$ e dos q parâmetros de médias móveis $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_q)$.

A função de correlação de um modelo $ARMA(p, q)$ é dada por:

$$h(k, \rho) = \begin{cases} \phi_1 h(|k-1|, \rho) + \dots + \phi_p h(|k-p|, \rho) + \theta_1 \psi(k-1, \rho) + \dots + \theta_q \psi(k-q, \rho), & k = 1, \dots, q \\ \phi_1 h(|k-1|, \rho) + \dots + \phi_p h(|k-p|, \rho), & k = q+1, q+2, \dots \end{cases} \quad (3.49)$$

onde $\psi(k, \phi, \theta) = \frac{E[\epsilon_{t-k} a_t]}{var(\epsilon_t)}$. Note-se que $\psi(k, \phi, \theta) = 0$ para $k = 1, 2, \dots$ dado que, neste caso ϵ_{t-k} e a_t são independentes e $E[a_t] = 0$.

O modelo $ARMA(1, 1)$ é um modelo "intermédio" entre os modelos $AR(1)$ e $MA(2)$ que apresenta um decaimento exponencial da função de autocorrelação para $lags \geq 2$ mas que permite maior flexibilidade na primeira autocorrelação (Pinheiro and Bates, 2000):

$$\begin{aligned}
\epsilon_t &= \phi\epsilon_{t-1} + \theta a_{t-j} + a_t \\
h(1, \rho) &= \rho_1 = \frac{(1 + \phi_1\theta_1)(\phi_1 + \theta_1)}{1 + \theta_1^2 + 2\phi_1\theta_1} \\
h(k, \rho) &= \rho_k = \phi_1^{k-1}\rho_1, k \geq 2.
\end{aligned}$$

Capítulo 4

Análise Descritiva e Exploratória

4.1 Objectivo do trabalho

O principal objectivo deste trabalho foi estudar o efeito de dois fármacos, Manitol e NaCl (cloreto de sódio hipertónico) usados para o tratamento da hipertensão intracraniana, na redução da pressão intracraniana e no aumento da oxigenação e do fluxo sanguíneo cerebral. Esta análise estendeu-se à comparação dos efeitos provocados pelos dois fármacos.

Os dados analisados neste trabalho foram recolhidos em pacientes da Unidade de Cuidados Neurocríticos do Hospital de São João. O protocolo e a orientação clínica deste trabalho foram da responsabilidade da Dr^a Celeste Dias. Foi usando o software ICM+ para a recolha dos dados. Os dados são recolhidos em tempo real a partir de neuromonitorização multimodal em doentes com traumatismo cranioencefálico (TCE) grave e armazenados como dados crus para análise posterior *off-line*.

O software usado, ICM+, é um software de monitorização para unidades hospitalares de cuidados intensivos, desenvolvido pelo Departamento de Neurociência Clínica da Universidade de Cambridge, pelo Professor Marek Czosnyka e pelo Dr Peter Smielewski. Esta aplicação foi desenvolvida sobretudo para apoio à decisão clínica no tratamento dos doentes com lesão cerebral aguda internados em Unidades de Cuidados Intensivos. São exemplos deste tipo de patologia o traumatismo cranioencefálico (TCE), acidente vascular cerebral isquémico (AVC), hemorragia intracerebral (HIC), hemorragia subaracnoideia (HSA), hidrocefalia, entre outras. Contudo, a aplicabilidade deste software foi progressivamente expandindo para outras áreas médicas fora da UCI como o bloco operatório e o ambulatório. O software pode ser usado no modo *On-line*, para monitorização, e no modo *Off-line*, para análise dos sinais recolhidos. No modelo de monitorização, o software é programado para recolher variáveis primárias, armazená-las e calcular variáveis secundárias de apoio à decisão clínica. No modelo *Off-line* os sinais guardados podem ser re-analisadas e calculadas novas variáveis.

Os dados compreendem informação completa dos doentes como pressão intracraniana (PIC), pressão arterial sistólica, diastólica e média (PAS, PAD, PAM), pressão de perfusão cerebral (PPC), electrocardiograma (ECG), CO₂ telexpiratório (ETCO₂), oximetria cerebral (NIRS), pressão tecidual de oxigénio (pbtO₂), fluxo sanguíneo cerebral (FSC), resistência

vascular cerebral (RVC) e índice de reactividade cerebrovascular à pressão (PRx) e foram recolhidos desde o internamento até à obtenção de alta, até passarem aos cuidados intermédios ou morte dos doentes.

Alguns dos sinais recolhidos foram:

- PIC (ICP - intracranial pressure);
- PAS, PAD, PAM (ABP, SAP, DAP, MAP - arterial blood pressure, systolic and diastolic and mean blood pressure);
- FSC (CBF - Cerebral Blood Flow);
- PbtO₂ (PbtO₂ - Oxygen Brain Tissue Pressure).

As variáveis secundárias, como por exemplo índices, são determinados com as funcionalidades de cálculo disponíveis no ICM+. São exemplo disso as variáveis:

- PPC (CPP - Cerebral Perfusion Pressure);
- PRx - coeficiente de correlação entre PPC e PIC (PRx - reactivity pressure index);
- Rap - coeficiente de correlação entre a PIC e a sua amplitude;
- RVC (CVR - Cerebral Vascular Resistance).

4.2 Caracterização da Amostra

O estudo realizado incide sobre dados de monitorização cerebral multimodal recolhidos durante os primeiros 10 dias de internamento pós traumatismo cranioencefálico grave. A amostra recolhida inclui 17 doentes internados na Unidade de Cuidados Neurocríticos do Hospital de João do Porto, entre Julho de 2011 e Janeiro de 2013.

As características socio-demográficas da base de dados em estudo, assim como algumas característica clinicas, são apresentadas na tabela 4.1 abaixo.

Tabela 4.1: Tabela das características demográficas e clínicas dos doentes.

Caraterísticas	n (%); média (\pm SD) ou mediana (amplitude)
número doentes	17
Sexo	
Masculino	15(88%)
Feminino	2(12%)
Idade (anos)	41 \pm 15
GCS	6 (3 - 12)
Classificação Marshal 1ª CT	IV (II - VI)
NCCU - tempo de internamento	26 \pm 12
Mortalidade	3 (18%)
Tomas de fármaco	134
Manitol	34 (25%)
NaCl	100 (75%)

A base de dados é constituída com informação dos diferentes sinais de 17 doentes, dos quais 88% são do sexo masculino. A idade dos doentes varia entre os 20 e 66 anos, com média de 41 anos e desvio padrão 15 anos. O número de tomas de ambos os fármacos varia muito. No total há 134 tomas, das quais 34 são de Manitol e 100 de cloreto de sódio hipertónico (NaCl). Não há distinção de grupos de doentes que tomaram apenas Manitol ou apenas NaCl. A taxa de mortalidade é de 18%, o que significa que 3 doentes não sobreviveram. A mediana da escala de coma de glasgow (GCS - Glasgow Coma Score) na admissão à Unidade de Cuidados Neurocríticos foi 6, num intervalo entre 3 e 12. Na primeira CT (classificação tomográfica) a mediana da classificação Marshall foi IV (com intervalo II - VI). Os doentes tiveram uma média de 26 dias de internamento na unidade e desvio padrão de 12 dias.

O critério para administração de osmoterapia é o aumento da PIC superior a 20 mmHg durante 20 min. Foi administrado manitol nos casos em que a subida de PIC era acompanhada por osmolaridade sérica inferior a 320 mOsm/l e cloreto de sódio hipertónico se a osmolaridade sérica é superior a 320 mOsm/l.

Um dos doentes fez apenas uma toma de cada fármaco e ambas as tomas foram realizadas depois da craniectomia descompressiva, pelo que os fármacos não têm o mesmo efeito que em doentes que não fizeram CD, assim este doente (RP20) foi removido da análise. O número de tomas dos dois fármacos por doentes, bem como se os doentes fizeram ou não craniectomia descompressiva é apresentado na tabela 4.2. Os doentes que fizeram craniectomia descompressiva, para além do doente removido, depois não precisaram de mais fármaco. O número de tomas de cada doente varia muito, há doentes com apenas uma toma e casos de doentes que precisaram de 33 tomas.

Tabela 4.2: Número de tomas de cada um dos fármacos por doente, CD - craniectomia descompressiva: 0 - não realizou, 1 - realizou.

ID	MT37	ES64	SC33	JS42	ES44	PR	AM65	JM44	VC25
Manitol	4	1	5	0	5	1	2	2	2
NaCl	5	4	20	3	11	0	0	8	3
Total	9	5	25	3	16	1	2	10	5
CD	0	0	0	1	1	0	0	0	0

ID	JC21	RC	AL40	FS60	JP66	RP20	MA48	AA	Total
Manitol	0	2	2	2	2	1	1	2	34
NaCl	7	0	31	0	0	1	6	1	100
Total	7	2	33	2	2	2	7	3	134
CD	0	0	0	1	0	1	0	0	4

4.3 Construção da base de dados

Para a construção da base de dados foi necessário a recolha dos sinais dos doentes para construção de uma tabela com todos os dados de cada doente e de cada toma.

Os sinais de cada doente foram exportados pelo ICM+ para um ficheiro Excel, no qual foram registados os valores para cada variável de 10 em 10 segundos. Sabendo os tempos em que ocorreram as tomas de cada medicamento, foi possível analisar o comportamento das diferentes variáveis em estudo antes e após as tomas. Sendo o objectivo do trabalho perceber o efeito dos dois fármacos na alteração da PIC, do FSC e da Oxigenação, começamos por tentar comparar os valores das variáveis antes e depois de cada toma.

Foram analisadas duas abordagens distintas para o o momento anterior e momento posterior de cada toma, para cada variável.

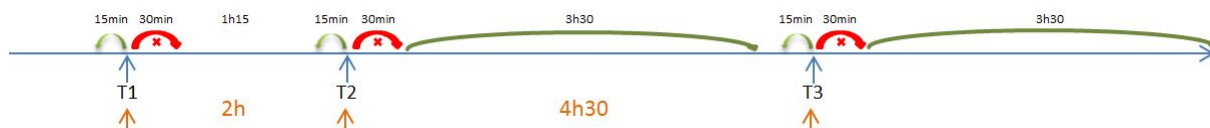


Figura 4.1: Abordagem 1

Na primeira, que traduz essencialmente a intervenção clínica, foi considerado para o momento anterior à toma um intervalo de 15 minutos. Foram ignorados os 30 minutos após as tomas, tendo em conta que o tempo de administração e absorção dos fármacos é aproximadamente 30 minutos, identificados a vermelho no esquema da figura 4.1. Para o momento posterior às tomas foi considerado as 3 horas e 30 minutos seguintes (tempo média de vida dos fármacos é aproximadamente 4 horas). Nesta metodologia é tido em conta quando as tomas são espaçadas de menos de 4 horas, havendo assim sobreposição de tomas. Nesses casos, o intervalo para o momento posterior de cada toma tem de ser ajustado. Na figura esta situação está representada peloas tomas 1 e 2. Assim, o intervalo posterior será o intervalo compreendido entre as duas tomas menos 15 minutos, correspondente ao momento anterior a seguinte toma. O esquema desta metodologia é exemplificado na figura 4.1.

Na segunda abordagem são ignorados 5 minutos antes de cada toma, e considerou-se só 60 minutos anteriores para o intervalos antes de cada toma. Para o depois, não considerado a sobreposição entre as tomas, e analisa-se intervalos de 30 minutos até às 3 horas e

imediatamente depois das tomas. Ficamos assim com 7 intervalos de 30 minutos para o depois de cada toma. Na figura 4.2 é demonstrado o esquema desta metodologia.

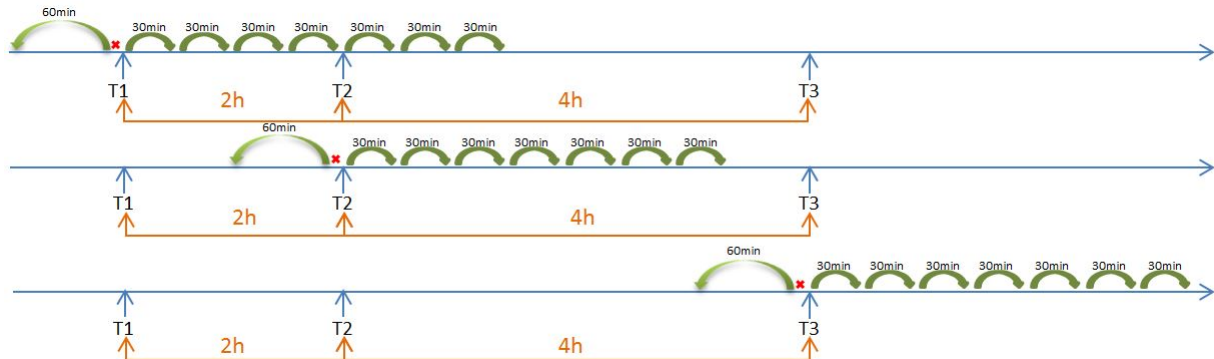


Figura 4.2: Abordagem 2

Nas duas metodologias é usada a média dos valores de cada intervalo para descrever o momento anterior e posterior de cada variável em estudo. Na abordagem 1 é analisada a diferença relativa entre o momento anterior e o momento posterior para a PIC:

$$difprop = \frac{antes - depois}{antes} \quad (4.1)$$

pois o objectivo é reduzir a PIC e a diferença relativa entre o momento posterior e o momento anterior para o fluxo sanguíneo cerebral e para a oxigenação cerebral,

$$difprop = \frac{depois - antes}{antes} \quad (4.2)$$

pois para estas variáveis o que se espera com o tratamento é o seu aumento, para simplificação da notação, usou-se a mesma designação para o quociente da PIC, do FSC e da oxigenação. Na abordagem 2 é analisado o efeito de cada toma ao longo dos intervalos de 30 minutos.

O estudo das diferentes variáveis é feito separadamente, ou seja, foi construído um modelo para cada variável (PIC, FSC e O2), pelo facto de reduzida dimensão amostral. Para a primeira abordagem são usadas as variáveis contínuas: tempo e o baseline de cada variável em estudo (PICa15, FSCa15 e O2a15) e a variável categórica fármaco (0-Manitol, 1-NaCl). Para o estudo da segunda abordagem é usado o tempo, 1, ..., 8 identificando o baseline e os 7 intervalos de 30 minutos, o fármaco (0-Manitol, 1-NaCl) e a toma, que tomas o valor de 1 até ao número de tomas dos indivíduos.

4.3.1 Análise Exploratória - Abordagem 1

Antes de ajustarmos um modelo aos dados em estudo é preciso perceber o seu comportamento. Usando a função `groupedData()` disponível na biblioteca `nlme` do software *R*, é possível agrupar os dados por indivíduo e obter o perfil individual de cada doente.

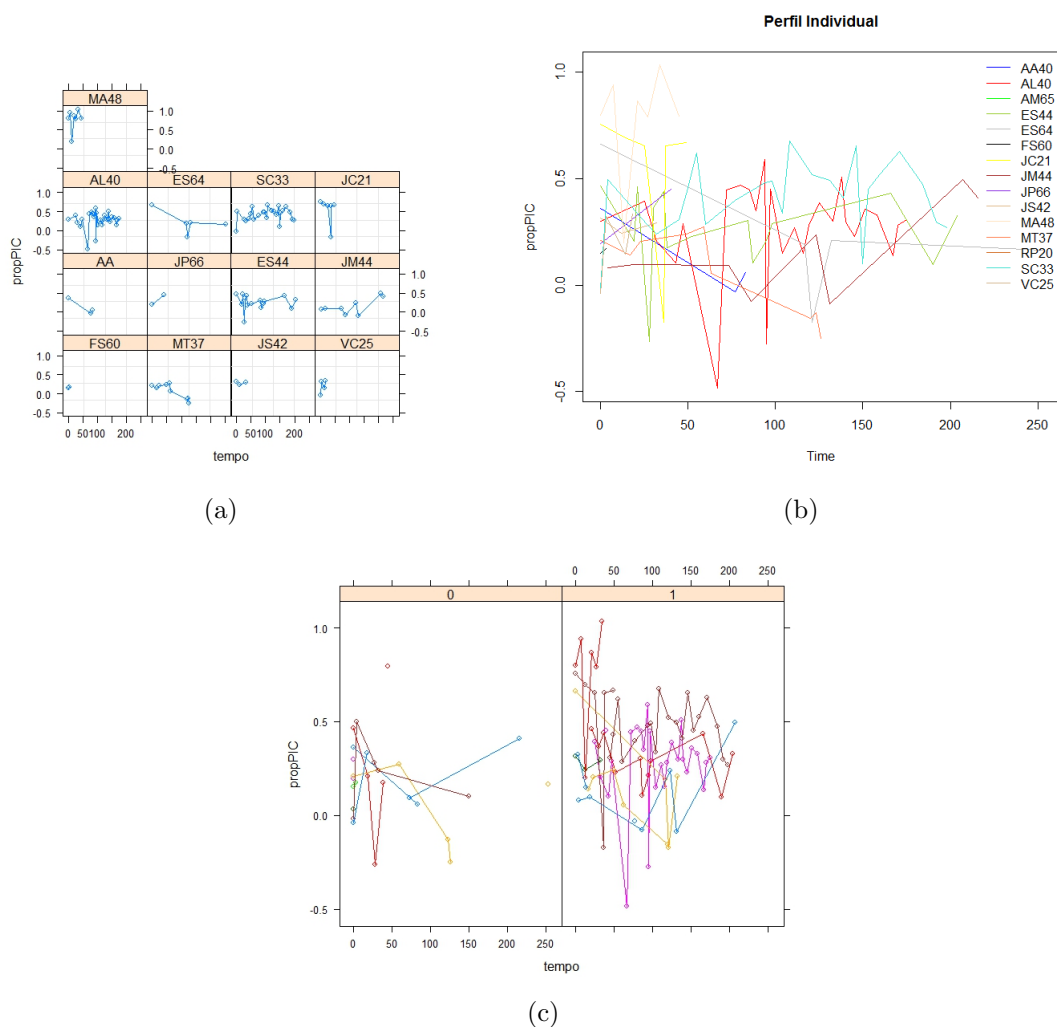


Figura 4.3: Perfil Individual - redução relativa da pressão intracraniana

Por análise da figura 4.3(a) podemos observar como diferem os perfis de indivíduo para indivíduo, e pelo gráfico da figura 4.3(b) o mesmo se pode concluir. Também é visível que o número de observações de cada indivíduo é bastante diferente.

Na figura 4.3(c) estão descritos os perfis dos indivíduos por fármaco. Não é possível obtermos um perfil médio por fármaco, pois os indivíduos tomam os dois fármacos, com número de tomas diferentes para cada fármaco e para cada indivíduo. Podemos também observar que os valores da redução relativa para a pressão intracraniana com o fármaco NaCl são maiores, o que poderá indicar que o cloreto de sódio hipertônico será mais eficaz que o manitol, o que seria de esperar (Mortazvi et al., 2012). Um aspecto negativo, e que leva a não podermos tirar conclusões mais reais é a grande diferença no número de tomas dos dois fármacos.

Para as situações do fluxo sanguíneo cerebral e da oxigenação tivemos de eliminar um maior número de observações, que resultam dos valores em falta presentes na tabela de dados. Estes dados em falta resultam da falha de sinal, que pode ser originada por idas ao bloco, realização de exames ou mesmo por falhas dos aparelhos que registam os sinais. Devido ao

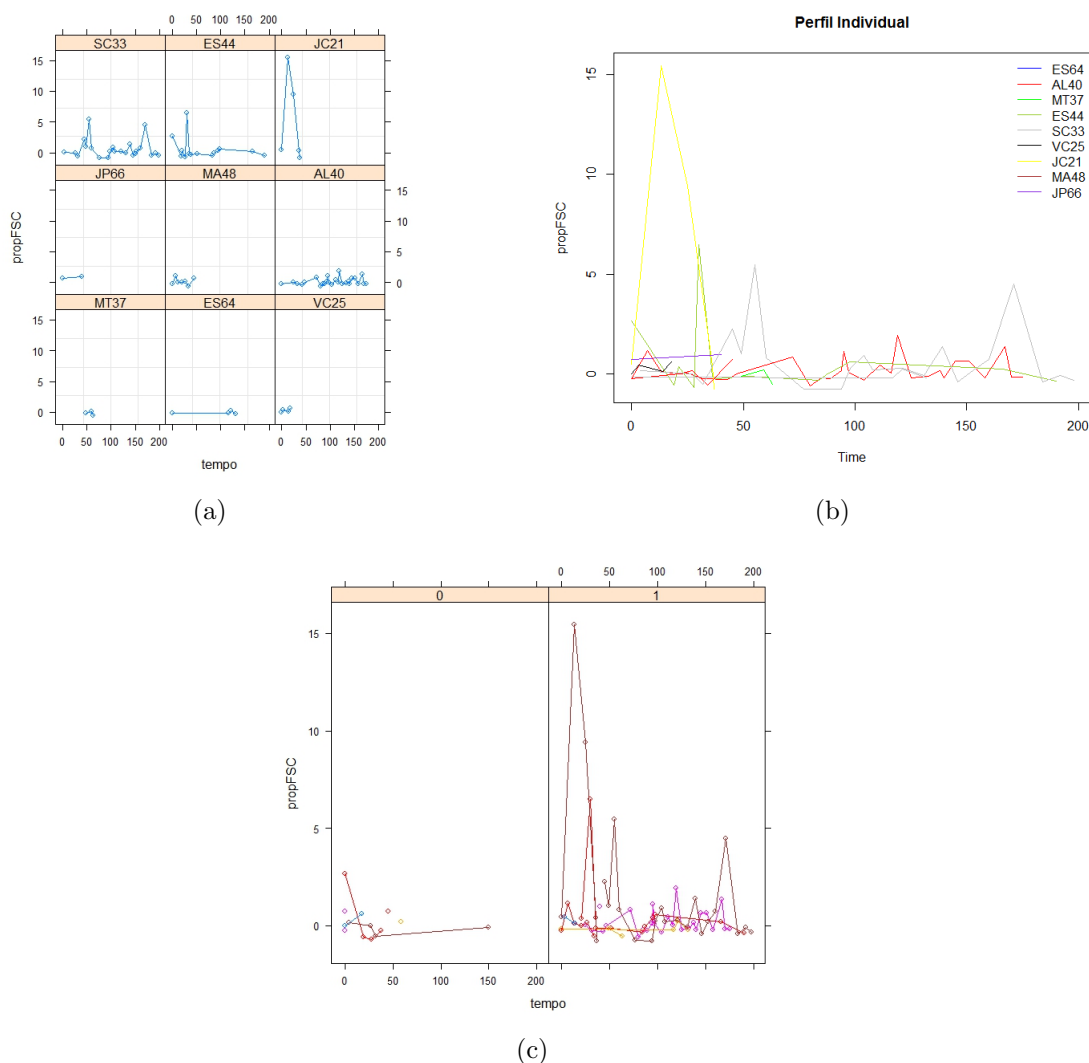


Figura 4.4: Perfil Individual - aumento relativo do Fluxo Sanguíneo Cerebral

excessivo número de dados omissos na variável do fluxo sanguíneo cerebral, o estudo desta variável fica muito mais difícil do que a análise das variáveis anteriores. O maior número de dados omissos no fluxo sanguíneo cerebral está relacionado com o facto de o equipamento ser muito recente na prática clínica e ser difícil a estabilização de sinal. Em Portugal existe um único aparelho para medição do fluxo sanguíneo cerebral, precisamente este da UCNC do Hospital de São João do Porto. O reduzido número amostral para os dados do FSC é devido a este facto.

Por análise dos gráficos da figura 4.4 é visível um tamanho amostral reduzido, tendo ficado apenas com 9 doentes, no caso do fluxo sanguíneo cerebral. Podemos concluir que, tal como na PIC, existe uma grande variabilidade no comportamento dos doentes face ao tratamento, tanto pelo número distinto de tomas, como pelos perfis ao longo do tempo.

Por último, a oxigenação. Por análise dos gráficos da figura 4.5 as conclusões são as mesma

que para a PIC e para FSC. Existe grande variabilidade nos perfis dos indivíduos, e na resposta a cada um dos fármacos.

Em conclusão, pelo facto da grande variabilidade dos perfis, obter um modelo que se ajuste aos dados torná-se-á uma tarefa difícil, uma vez que não existe uma tendência comum entre os perfis dos doentes. O que é verificado nas três variáveis em análise. Todo o estudo para encontrar o modelo que melhor se ajusta aos dados das três variáveis para a abordagem 1 está descrito no capítulo 5, na secção 5.1.

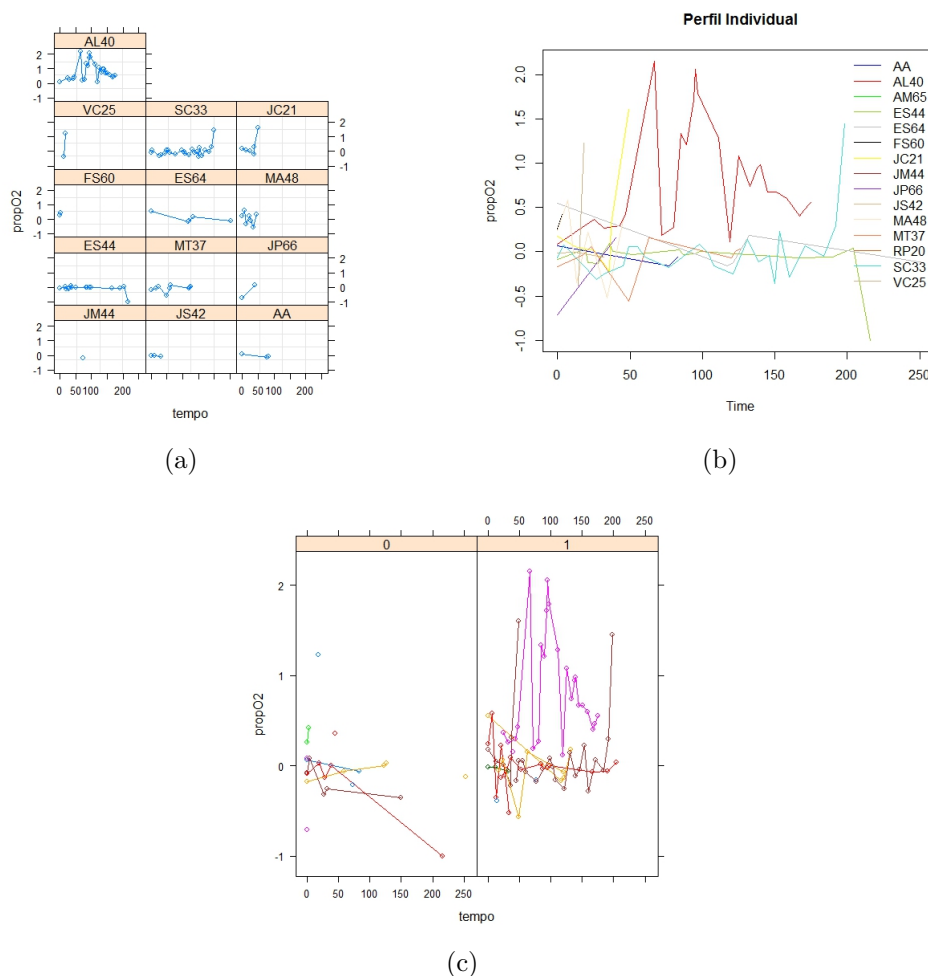


Figura 4.5: Perfil Individual - Oxigenação

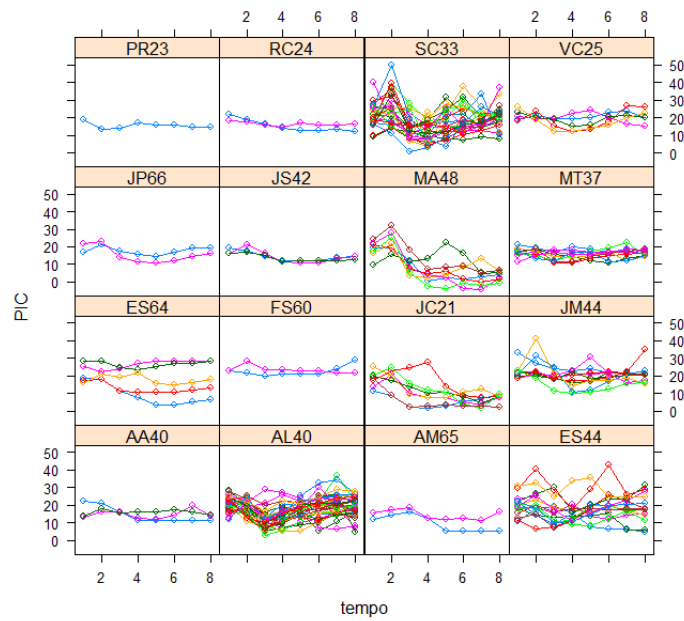
4.3.2 Análise Exploratória - Abordagem 2

Usando as mesmas funções que na abordagem 1, os dados foram também agrupados por classes, neste caso por indivíduo e por toma (dentro do indivíduo).

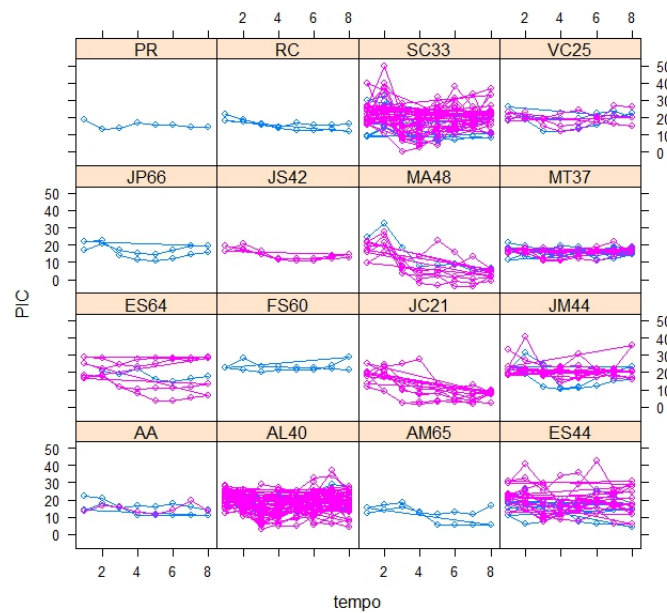
Na figura 4.6 estão representados os perfis das tomas de cada doente (na figura 4.6(b) com distinção das tomas por fármaco).

Nos gráficos dos perfis podemos observar, tal como na abordagem 1, que a resposta da

pressão intracraniana ao tratamento não é igual para todos os doentes. A mesma diferença é visível também no gráfico da figura 4.6(b) quando as tomas estão separadas por fármaco.

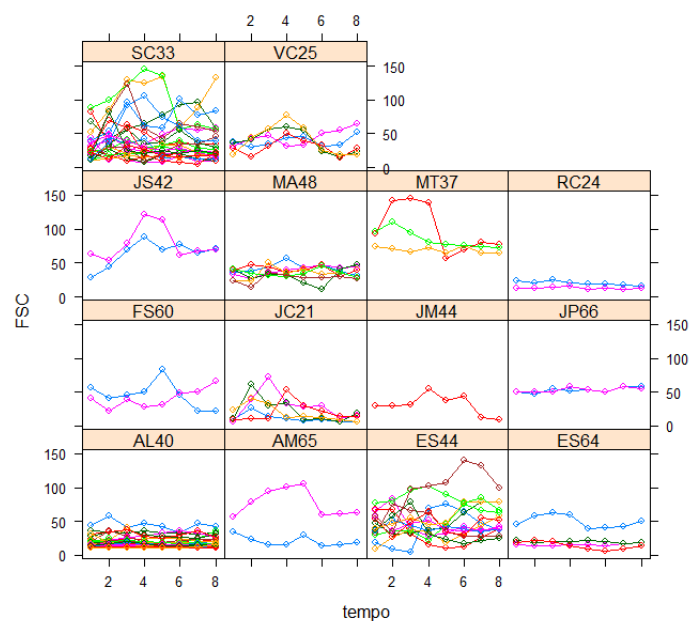


(a)

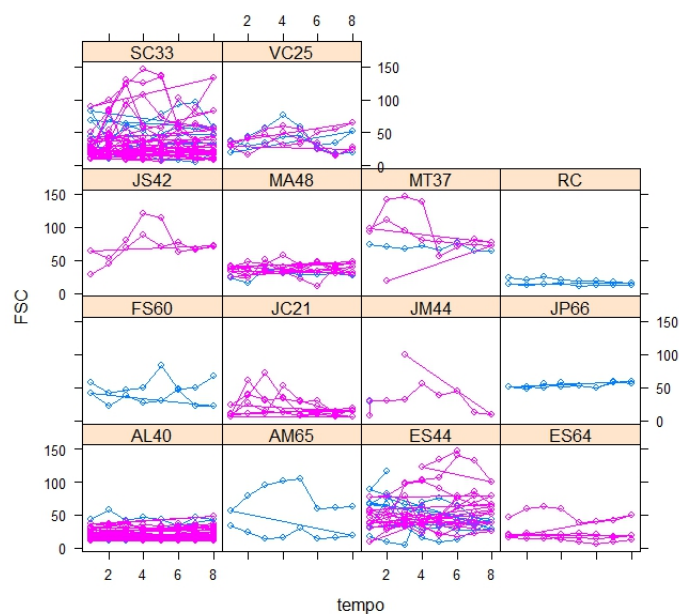


(b)

Figura 4.6: PIC - (a)Perfil das tomas por Doente, (b)Perfil das tomas por doente com identificação do fármaco: azul- Manitol, rosa - NaCl



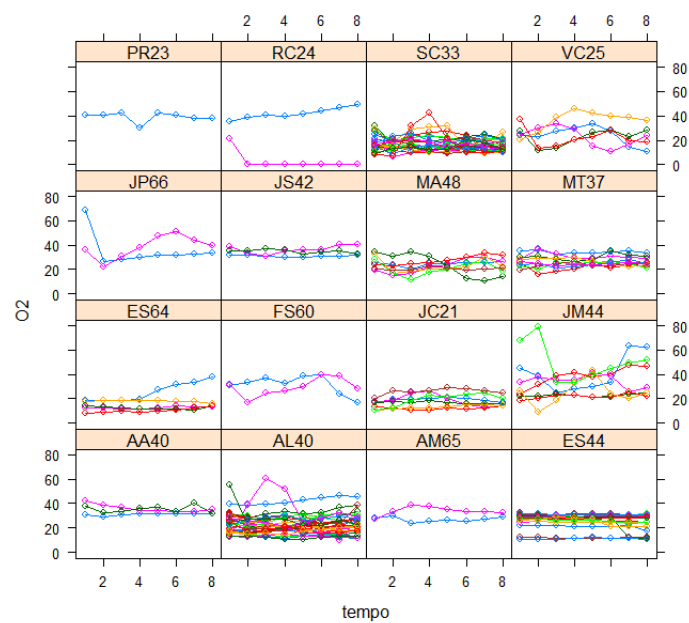
(a)



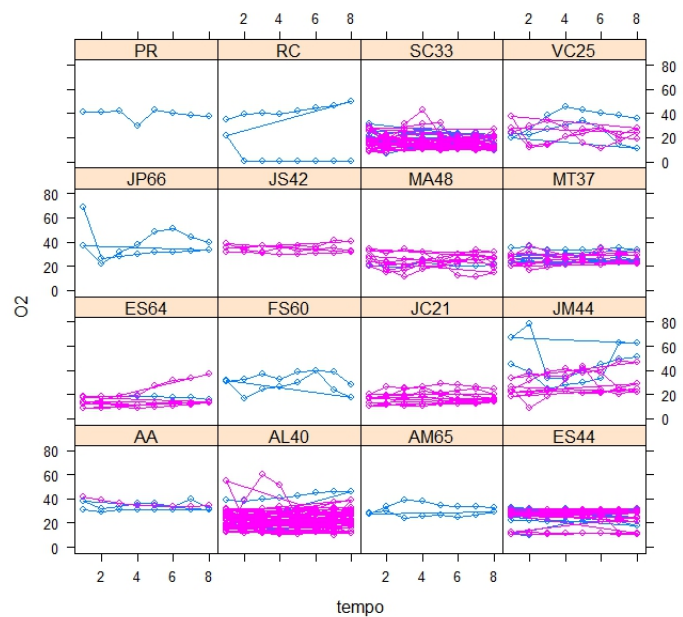
(b)

Figura 4.7: FSC - (a)Perfil das tomas por Doente, (b)Perfil das tomas por doente com identificação do fármaco: azul- Manitol, rosa - NaCl

Tal como nos gráficos da pressão intracraniana, nos gráficos das figuras 4.7 e 4.8, correspondentes ao fluxo sanguíneo cerebral e à oxigenação respectivamente, é visível a diferença existente entre as tomas, tanto por indivíduo como por fármaco.



(a)



(b)

Figura 4.8: Oxigenação - (a)Perfil das tomas por Doente, (b)Perfil das tomas por doente com identificação do fármaco: azul- Manitol, rosa - NaCl

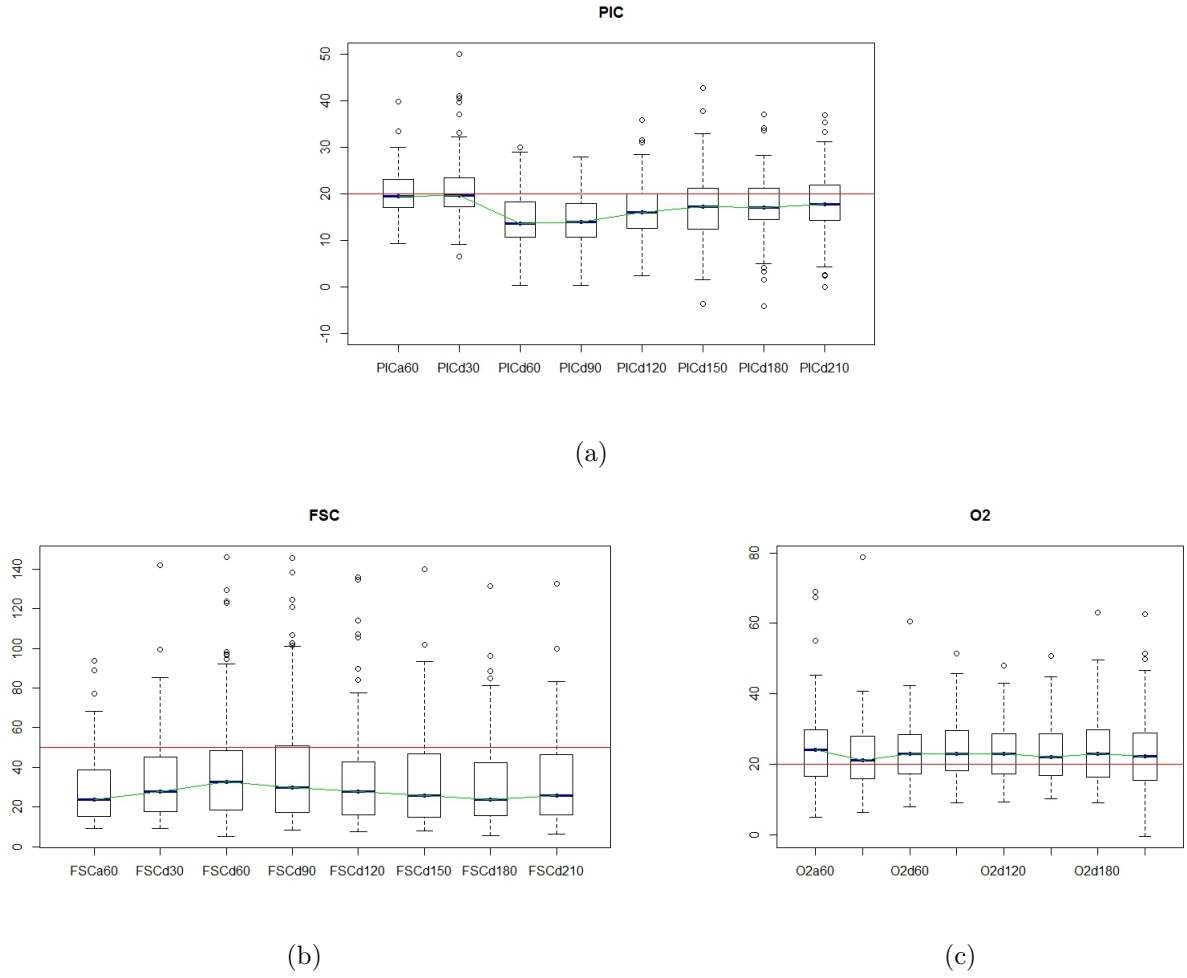


Figura 4.9: Gráfico caixa de bigodes da pressão intracraniana (a), do fluxo sanguíneo cerebral (b) e da oxigenação cerebral (c) nos diferentes períodos antes e após cada uma das tomas: antes 60 minutos, depois 30 minutos, depois 60 minutos, depois 90 minutos, depois 120 minutos, depois 150 minutos, depois 180 minutos, depois 210 minutos; com identificação dos valores referência para cada uma das variáveis (linha vermelha)

Na figura 4.9 estão representados os gráficos caixa de bigodes das variáveis PIC, FSC e oxigenação cerebral no *baseline* (60 minutos antes de cada toma) e nos 7 intervalos de 30 minutos após cada toma. Estes gráficos ajudam a perceber o comportamento geral das tomas, independentemente das variações por indivíduo e por fármaco, e a perceber que modelo melhor poderá descrever o comportamento das diferentes variáveis.

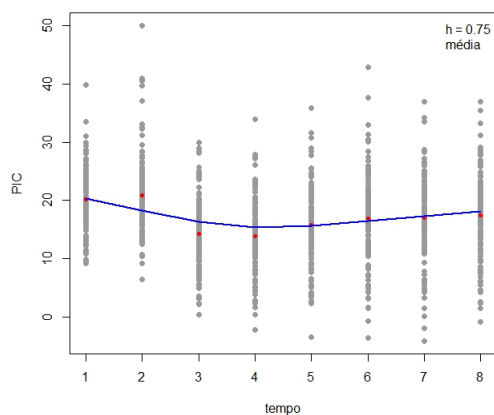
O objectivo dos tratamento sobre a pressão intracraniana é fazer com que esta diminua, para que o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação aumentem.

Podemos verificar que a PIC (figura 4.9(a)) nos primeiros 30 minutos após as tomas (tempo de administração dos fármaco) ainda aumenta, começando a diminuir nos segundo 30 minutos, e mostrando nos intervalos seguintes uma tendência para se manter constante, aumentando ligeiramente. Com base apenas neste gráfico seria de esperar um modelo cúbico

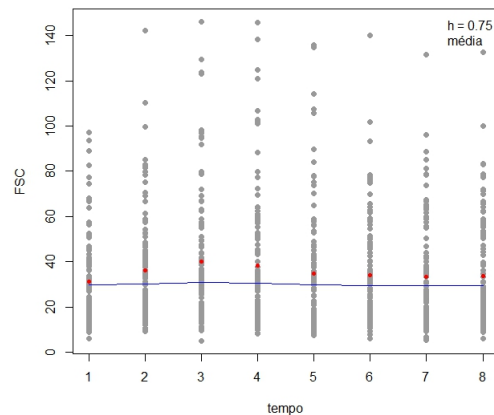
para explicar o efeito da osmoterapia sobre a PIC ao logo de cada toma.

No gráfico do fluxo sanguíneo cerebral (figura 4.9(b)) podemos observar que este começa logo após as tomas a aumentar, começando a diminuir, até perto do valor do *baseline*, a partir dos 60 minutos após as tomas. Para o fluxo sanguíneo cerebral será de esperar um modelo quadrático para descrever o comportamento temporal dos dados..

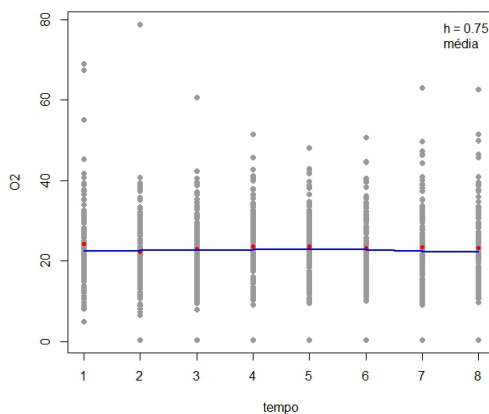
A oxigenação (figura 4.9(c)) nos primeiros 30 minutos ainda diminui mais, começando a aumentar a partir dos 60 minutos após a toma, segundos 30 minutos, voltando a diminuir ligeiramente após os 120 minutos. Para esta variável também seria de esperar um modelo cubico para ajustar aos dados.



(a)



(b)



(c)

Figura 4.10: Ajustamento *smooth*: (a) PIC; (b) FSC; (c) Oxigenação.

Para terminar a análise exploratória uma curva de ajustamento suave, obtida localmente pelo método lowess disponível no *R* (*Lowess* ou *Robust Locally Weighted Regression*), que

apresenta a vantagem de ser robusto face a *outliers* (Cleveland, 1979), para determinarmos que tipo de modelo devemos ajustar aos dados. Por análise da figura 4.10(a) optamos por ajustar um modelo quadrático para explicar o comportamento da PIC ao longo dos intervalos de 30 min (descritos no esquema da figura 4.2. Para o fluxo sanguíneo cerebral (figura 4.10(b) e para a oxigenação (figura 4.10(c) foi ajustado o modelo linear entre o FSC e o tempo e entre a oxigenação e o tempo, respectivamente.

Todo o estudo para encontrar o modelo que melhor se ajusta aos dados das três variáveis da abordagem 2 está descrito no capítulo 5, na secção 5.2.

Capítulo 5

Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos da aplicação dos modelos lineares de efeitos mistos às duas abordagens para as três variáveis em estudo: PIC, FSC e Oxigenação. A aplicação dos modelos foi efetuada no software livre *R* versão 2.15.3 (R Development Core Team, 2012). Todas as funções e bibliotecas usadas serão indicadas no decorrer do capítulo. Devido ao número reduzido da amostra, e em particular ao facto da variável FSC apresentar vários valores em falta, não foi possível a inclusão de muitas variáveis explicativas, nem mesmo a realização do estudo conjunto das três variáveis resposta.

Para a primeira abordagem foram consideradas como variáveis explicativas o tempo, o tipo de fármaco e o valor das variáveis PIC, FSC e oxigenação no baseline. Foi determinado um modelo para cada uma das variáveis resposta PIC, FSC e oxigenação, considerando não os valores absolutos mas a sua variação relativa entre os momentos anteriores e posteriores a cada toma. Para a segunda abordagem o tempo e o tipo de fármaco são as variáveis explicativas do modelo e a variável resposta é a variável em estudo (PIC, FSC e oxigenação).

5.1 Abordagem 1

No seguimento da análise exploratória, optamos por ajustar aos dados da primeira abordagem um modelo linear entre as variáveis resposta (PIC, FSC e oxigenação) e o tempo. Foram analisados dois modelos, um com interação

$$difprop \sim tempo * farmaco + baseline \quad (5.1)$$

e outro sem interação

$$difprop \sim tempo + farmaco + baseline. \quad (5.2)$$

Para a escolha dos efeitos aleatórios foram analisados modelos com efeitos aleatórios apenas na constante (ordenada na origem), apenas no tempo (declive) e efeitos aleatórios na constante e no tempo.

No estudo da heterocedasticidade e da dependência dos erros aleatórios do modelo foram consideradas algumas estruturas apresentadas na secção 3.3.7.2 e na secção 3.3.7.3, respetivamente. As funções de variância usadas para modelar a heterocedasticidade foram as

descritas na tabela 5.1 e na tabela 5.2 estão descritas as estruturas de correlação usadas neste trabalho. As funções de variância e as estruturas de correlação estão disponíveis na classe *varFunc* e *corStruct*, respectivamente, da biblioteca *nlme* do software *R*. Para esta primeira abordagem apenas foi usada a estrutura de autocorrelação de ordem 1 para modelar a dependência dos erros aleatórios. A estrutura de correlação geral não foi usada dado não se dispor de um número substancial de observações. Também não foi usada a simetria composta por não se adequar, pois o efeito do tomas parece depender do tempo.

Tabela 5.1: Funções de variância.

Classes <i>varFunc</i>	Descrição
<code>varFixed(~tempo-1)</code>	variância fixa
<code>varIdent(form=~1)</code>	variância constante
<code>varIdent(form=~1 farmaco)</code>	variância constante por fármaco
<code>varIdent(form=~1 ID)</code>	variância constante por indivíduo
<code>varPower(form=~tempo-1 farmaco)</code>	potência de uma covariável
<code>varExp(form=~tempo farmaco)</code>	exponencial de uma covariável

Tabela 5.2: Estruturas de correlação.

Classes <i>corStruct</i>	Descrição
<code>corAR1(form=~tempo-1 ID)</code>	autorregressivo de ordem 1
<code>corSymm()</code>	geral
<code>corCompSymm()</code>	simetria composta

Para a qualidade do ajustamento são usados gráficos de diagnóstico (secção 3.3.6.). Os resíduos usados nos gráficos de diagnóstico são os resíduos padronizados, ou seja, resíduos de Pearson.

O melhor modelo obtido para cada uma das variáveis em estudo é apresentado com detalhe abaixo.

5.1.1 PIC

Nesta abordagem o efeito dos fármacos sobre a PIC é estudado analisando a redução proporcional da PIC ao longo das tomas de cada individuo. Para isso é aplicado o modelo linear de efeitos mistos para um nível de agrupamento, ou seja, os dados foram agrupados por individuo.

O primeiro passo foi escolher os efeitos aleatórios, que podem estar na constante (ordenada na origem) e/ou no tempo (declive). Sempre que a variável tipo de fármaco é incluída no modelo, o efeito aleatório da constante corresponde a um efeito aleatório no tipo de fármaco. Para isso é necessário estudar um ajustamento linear individual e analisar quais os parâmetros que mais variam de indivíduo para indivíduo. Esta análise é feita com base no gráfico da estimativa dos intervalos de confiança para os parâmetros dos modelo ajustado a cada individuo e ignorando a estrutura longitudinal dos dados (Cabral and Gonçalves, 2011). A função *lmList* da biblioteca *nlme* do *R* permite fazer esta análise.

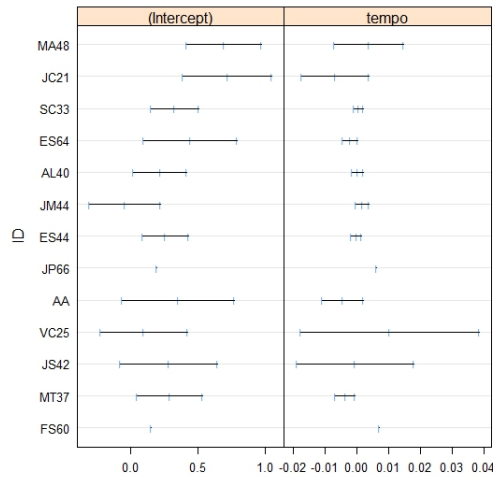


Figura 5.1: Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (*Intercept*) e para o declive (tempo) - PIC

Pela análise da figura 5.1 podemos esperar obter efeitos aleatórios na constante, pois é onde é visível uma maior variabilidade nos intervalos. Foram analisados os modelos com efeitos aleatórios como é descrito na tabela 5.3, para verificar que efeitos aleatórios melhor se ajustam aos dados.

Tabela 5.3: Modelos considerados para a escolha dos efeitos aleatórios - PIC

	Efeitos Aleatórios	
	constante	tempo
modelo 1		×
modelo 2	×	
modelo 3	×	×

Através da função *lme()* disponível na biblioteca *nlme* do *R* é possível ajustar os diferentes modelos descritos na tabela 5.3. Esta função determina um modelo com base na formulação de Laird and Ware (1982), usando o método REML (máxima verosimilhança restrita) para estimação dos parâmetros ¹. A comparação de modelos estimados pelo método da máxima verosimilhança restrita requer a mesma estrutura para os efeitos fixos entre os modelos (Pinheiro and Bates, 2000). No modelo com efeitos aleatórios na constante e no tempo (modelo 3) a convergência do método falhou.

Tabela 5.4: Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelo 1 e 2 - PIC.

	Modelos	df	AIC	BIC	logLik
modelo 1	1	6	14.543	30.800	-1.271
modelo 2	2	6	1.927	18.184	5.037

¹Podemos usar *method = "ML"* para estimar os parâmetros pelo método da máxima verosimilhança, os valores dos parâmetros estimados pelo método REML ou pelo método ML em modelos simples são geralmente idênticos (Pinheiro and Bates, 2000).

Na tabela 5.4 são apresentados os valores do BIC para comparação dos modelos. Pelo critério de informação Bayesiana (BIC) optamos por ficar com o modelo 2, pois é o modelo que apresenta menor valor de BIC (18.184). Assim, ficamos com o modelo que tem apenas efeitos aleatórios na constante.

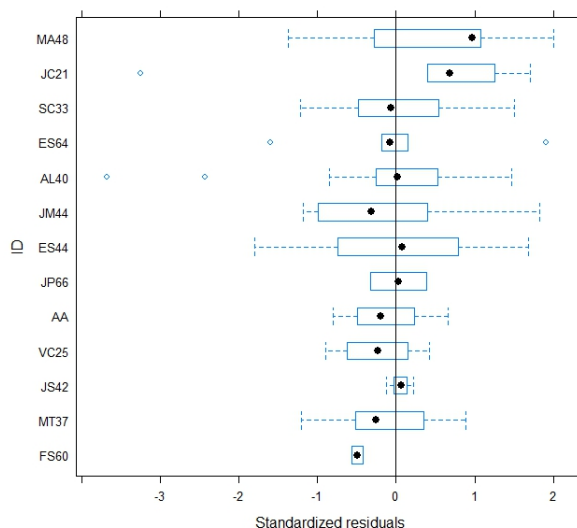


Figura 5.2: Gráfico caixa de bigodes dos resíduos para o modelo ajustado (modelo 2) por indivíduo PIC

O primeiro gráfico de resíduos considerado para avaliar a qualidade do ajustamento do modelo foi o gráfico caixa de bigodes. Na figura 5.2 está representado o gráfico caixa de bigodes dos resíduos do modelo ajustado, modelo 2, por indivíduo. Este gráfico é útil para verificar se os erros são centrados em zero (isto é, $E[\epsilon] = 0$) e tem-se variância constante entre os grupos (Pinheiro and Bates, 2000).

A figura 5.2 indica que os resíduos são centrados em zero, pelo menos para metade dos indivíduos, mas a variância tem alguma variabilidade de indivíduo para indivíduo. Pelo reduzido número de observações na maior parte dos doentes, não é possível confiar demasiado nos gráficos individuais para fazer inferência sobre as variações dentro dos grupos (indivíduos) (Pinheiro and Bates, 2000).

É ainda visível a presença de *outliers* correspondendo aos indivíduos *JC21*, *ES64* e *AL40*.

O gráfico da figura 5.3(a) mostra o comportamento geral dos resíduos em relação aos valores ajustados. Nos gráficos da figura 5.3 é também visível a presença de *outliers*, tal como observado no gráfico de caixa de bigodes. Os *outliers* correspondem a tomas de NaCl, o que pode ser observado no gráfico da figura 5.3(b).

Nas figuras 5.3 também pode ser observada uma tendência para o aumento da variabilidade, uma maior dispersão dos resíduos padronizados, com os valores ajustados pelo modelo. É por isso necessário modelar a heterocedasticidade dos resíduos.

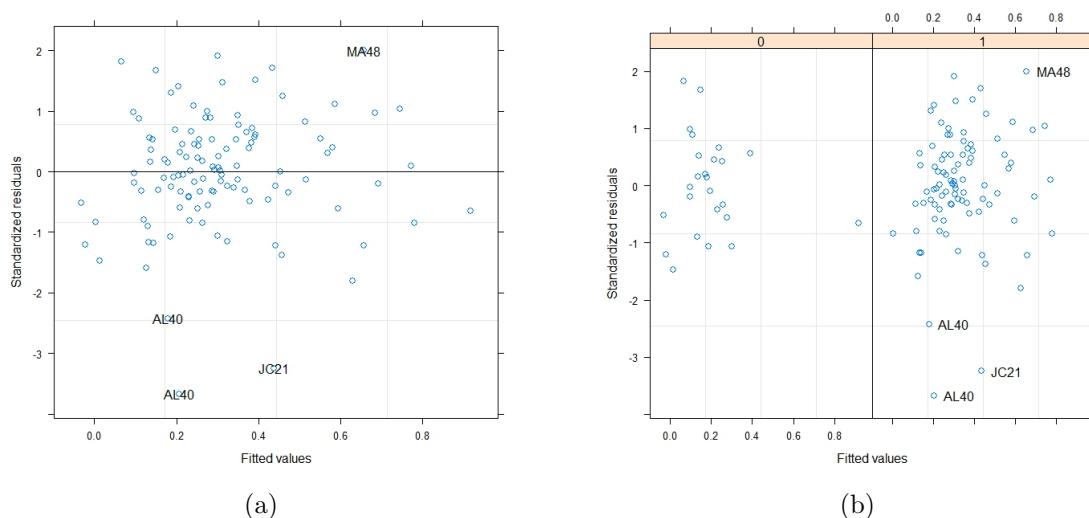


Figura 5.3: (a) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados por fármaco do modelo 2 - PIC

A suposição de normalidade dos erros aleatórios dentro dos grupos pode ser avaliada com o gráfico de quantis dos resíduos padronizados.

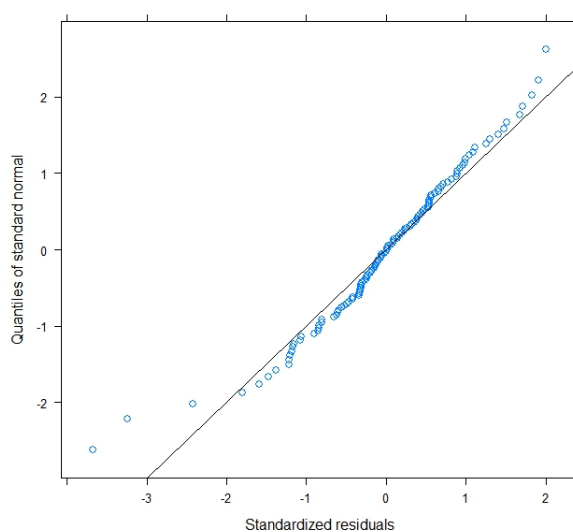


Figura 5.4: Gráfico de quantis dos resíduos padronizados do modelo ajustado, modelo 2 - PIC.

Na figura 5.4 está representado o gráfico de quantis dos resíduos padronizados do modelo ajustado (modelo 2). A análise do gráfico da figura 5.4 leva a crer que a normalidade dos erros é plausível.

As funções de variância usadas para modelar a heterocedasticidade dos resíduos do modelo ajustado estão descritas na tabela 5.1.

Tabela 5.5: Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 2, 21, 22, 23, 24 e 25 - PIC.

Modelos	Classes	df	AIC	BIC	logLik	Teste	L.Ratio	valor-p
modelo 2		6	1.927	18.184	5.037			
modelo 21	varIdent(form=~1 farmaco)	7	3.513	22.480	5.243	2 vs 21	0.414	0.520
modelo 22	varPower(form=~tempo-1 farmaco)	8	5.040	26.716	5.480	2 vs 22	0.887	0.642
modelo 23	varIdent(form=~1 ID)	18	-1.094	47.677	18.547	2 vs 23	27.021	0.008
modelo 24	varFixed(~tempo-1)	6	80.526	96.783	-34.263			
modelo 25	varIdent(form=~1)	6	1.927	18.184	5.037			

A avaliação da aceitação de um modelo com heterocedasticidade é avaliada usando o teste da razão de verossimilhanças. Na tabela 5.5 é apresentado o resultado desse método, onde podemos observar um valor-p de 0.008 para o modelo 23 (variância constante por indivíduo), mas com um valor do BIC maior em relação ao modelo 2, o que é justificado pelo aumento do número de parâmetros do modelo.

Apesar de a figura 5.4 dar a entender que a normalidade dos resíduos não é posta em causa, foi avaliado modelo com modelação da correlação dos resíduos. Para isso foi usada a estrutura de correlação autorregressiva de ordem 1, o que se revelou não ser necessária pois o valor do BIC aumentou em relação ao modelo 23 ($BIC = 51.05$) e o valor-p do teste da razão de verossimilhanças é alto 0.248. Pelo que ficamos com o modelo 23.

A redução proporcional da pressão intracraniana ao longo do tempo é modelada por um modelo linear de efeitos mistos, dado por

Modelo: $Y_{it} = (\beta_0 + b_{0i}) + \beta_1 tempo_{it} + \beta_2 farmaco_i + \beta_3 PICa15_{it} + \epsilon_{it}$

onde $i = 1, \dots, 17$ (identificação do indivíduo), t varia dependendo do indivíduo, toma o valor de 1 até o número total de tomas de cada indivíduo, Y_{it} é a variável aleatória associada à redução proporcional da PIC (*propPIC*), no tempo t do i -ésimo indivíduo, *farmaco* é uma variável categórica que assume o valor 0 se o i -ésimo indivíduo teve uma toma de Manitol e o valor 1 se a toma foi de NaCl. O fármaco Manitol é a classe de referência para a variável categórica *farmaco*, β_0 e β_1 são respectivamente o *intercept* e o declive médios para os indivíduos que recebem o fármaco Manitol, β_2 é a diferença média entre os *intercepts* dos indivíduos que recebem o fármaco NaCl e os que receberam Manitol, β_3 é o incremento médio de Y quando a variável explicativa *PICa15* é aumentada de uma unidade. Os b_{0i} são os efeitos aleatórios para o *intercept* (constante), e ϵ_{it} são os erros aleatórios.

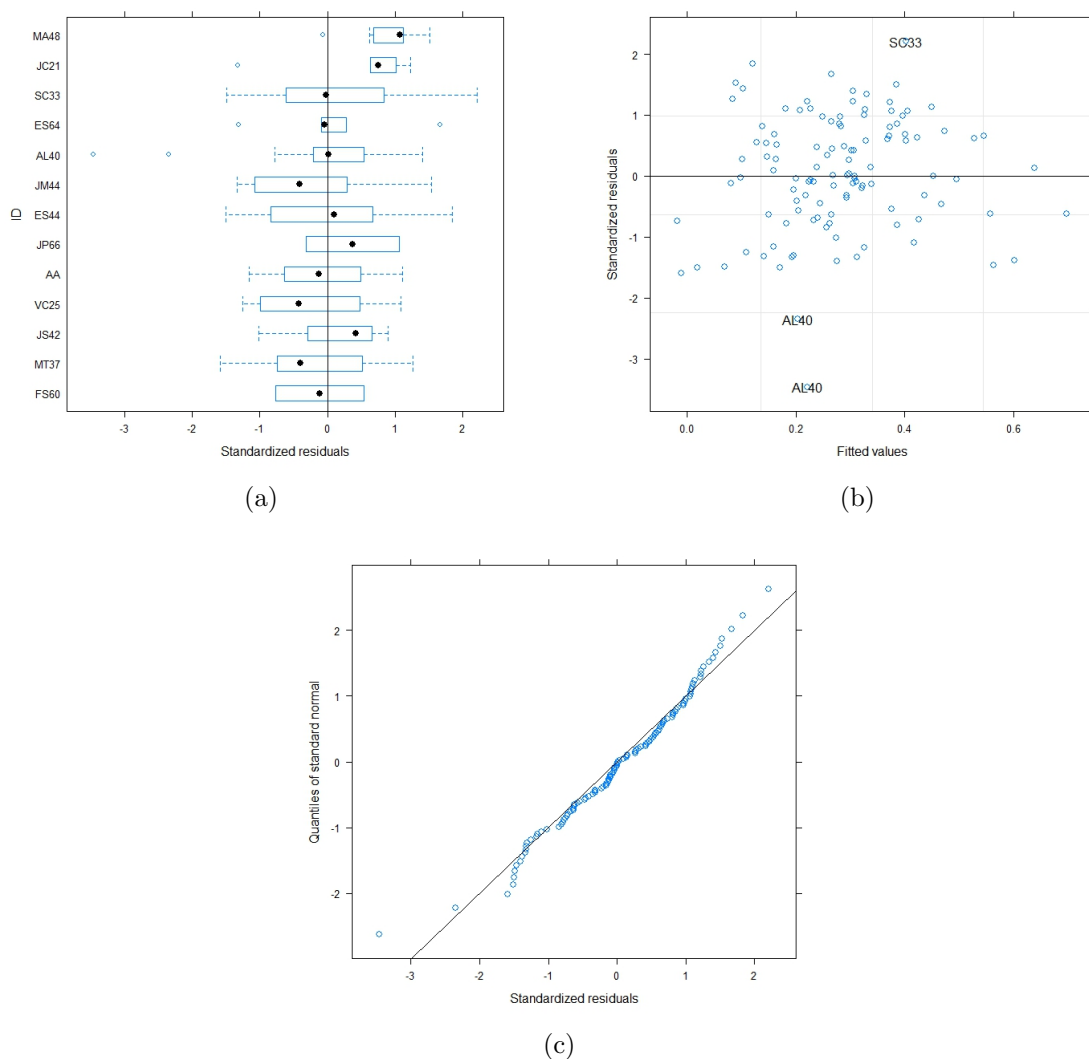


Figura 5.5: (a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados e (c) Gráfico de quantis do modelo 23 - PIC

Tabela 5.6: *Output* do Modelo ajustado à PIC (modelo 23).

Efeitos Aleatórios					
	(Intercept)	Residual			
StdDev	0.065	0.012			
Efeitos Fixos					
Variável	Coefficiente	SE	GL	valor-T	valor-p
constante	-0.118	0.056	99	-2.119	0.037
farmaco1	0.109	0.037	99	2.955	0.004
tempo	-0.0003	0.0003	99	-1.052	0.296
PICa15	0.014	0.002	99	6.230	0.000
Correlação dos efeitos fixos					
	constante	farmaco1	tempo		
farmaco1	-0.131				
tempo	-0.074	-0.312			
PICa15	-0.803	-0.226	-0.068		
BIC = 47.68					

A tabela 5.6 contém o output do modelo escolhido (modelo 2). O modelo escolhido apresenta um valor de BIC de 47.68. Pode-se observar que apenas a variável *PICa15* e a variável tipo de fármaco são estatisticamente significativas (valor-p < 0.05). O reduzido valor-p associado à variável *PICa15* indica que sempre que aumenta uma unidade em *PICa15* aumenta, em média, 0.014 a resposta. A significância da variável tipo de fármaco indica que nos doentes que tomam NaCl (manitol é a classe referência) a resposta aumenta em média 0.109. Pode-se também observar que a correlação existente entre os efeitos fixos do modelo não tem valores elevados o que ajuda à não existência de multicolinearidade. Analisando os efeitos aleatórios, tem-se que o desvio padrão para b_{0i} é de 0.065.

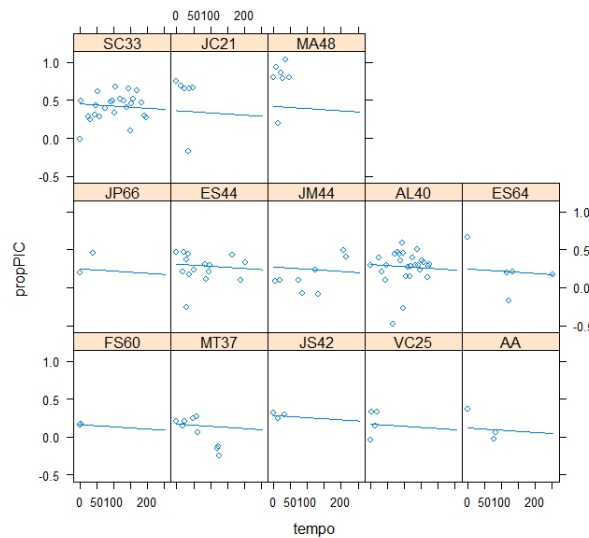


Figura 5.6: Valores observados e gráfico do modelo ajustado (modelo 23) em função do tempo para cada doente - PIC.

De acordo com a figura 5.6 e por análise dos gráficos de diagnóstico, figura 5.5, parece que o modelo linear de efeitos mistos é adequado para modelar a redução relativa da PIC face ao tratamento por osmoterapia.

Foi também analisado o modelo com apenas o tempo e o fármaco como variáveis explicativas (sem o baseline).

$$propPIC \sim tempo + farmaco \quad (5.3)$$

Os efeitos aleatórios testados foram, igualmente, no tempo e na contante, apenas no tempo e apenas na constante. O modelo escolhido, pelo critério do menor BIC (34.10), apenas tem efeitos aleatórios na constante, o que significa que a ordenada na origem é diferente de indivíduo para indivíduo.

Foram também analisadas a heterocedasticidade e a dependência dos resíduos. Para modelar a heterocedasticidade foram usadas as funções de variâncias descritas na tabela 5.1 e para

modelar a dependência foi usado o modelo autorregressivo de ordem 1, as outras estruturas de correlação não foram usadas pelas razões enumeradas anteriormente.

O reduzido valor-p do teste da razão de verossimilhanças para o modelo com função de variância constante por indivíduo leva-nos a aceitar este modelo, apesar do BIC aumentar, o que é justificado pelo aumento do número de parâmetros estimados pelo modelo. O modelo com estrutura de correlação autorregressiva de ordem 1 também apresenta um valor de BIC maior (66.76).

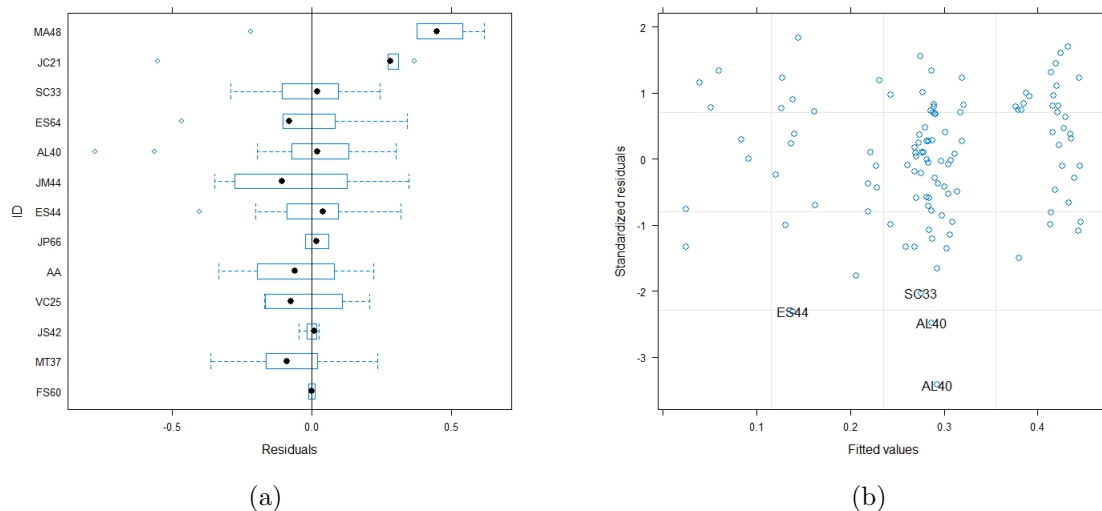


Figura 5.7: (a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados do modelo *tempo + farmaco* com variância constante por indivíduo - PIC

Analisando os gráficos da figura 5.7 pode-se observar que para pelo menos metade dos indivíduos os erros aleatórios são centrados em torno do zero e que a variância não é constante entre os indivíduos (figura 5.7(a)). Os resíduos padronizados apresentam alguma variabilidade com os valores ajustados e verifica-se a presença de alguns *outliers* (figura 5.7(b)).

A tabela 5.7 contém o output do modelo ajustado (*tempo + farmaco*). O modelo apresenta um valor de BIC de 63.47. Apenas a variável *farmaco* é significativa (valor-p < 0.05). O reduzido valor-p associado à variável *farmaco* indica que é significativa a diferença entre o efeito dos dois fármacos sobre a resposta. O valor dos coeficiente é 0.181 o que significa que o fármaco NaCl aumenta em média a variação relativa de 0.181 unidades relativamente ao efeito do Manitol. Isto quer dizer que o cloreto de sódio hipertónico parece ser um bom fármaco para substituir o manitol, tal como é de esperar pela bibliografia (Marko, 2012, Mortazvi et al., 2012, Sakellaridis et al., 2011). A correlação existente entre os efeitos fixos do modelo não tem valores elevados. Tem-se que o desvio padrão para b_{0i} , efeito aleatório na constante, é de 0.083. Pela figura 5.8 parece nos que o este modelo pode descrever o comportamento da PIC face à osmoterapia.

Em ambos os modelos estudados, *tempo + farmaco + PICa15* e *tempo + farmaco*, o tempo

Tabela 5.7: *Output* do Modelo *tempo + farmaco* para a PIC.

Efeitos Aleatórios					
	(Intercept)	Residual			
StdDev	0.083	0.015			
Efeitos Fixos					
Variável	Coeficiente	SE	GL	valor-T	valor-p
constante	0.158	0.040	100	3.966	0.0001
tempo	-0.0002	0.0003	100	-0.671	0.504
farmaco1	0.181	0.042	100	4.336	0.000
Correlação dos efeitos fixos					
	constante	tempo			
tempo	-0.184				
farmaco1	-0.517	-0.375			
BIC = 63.47					

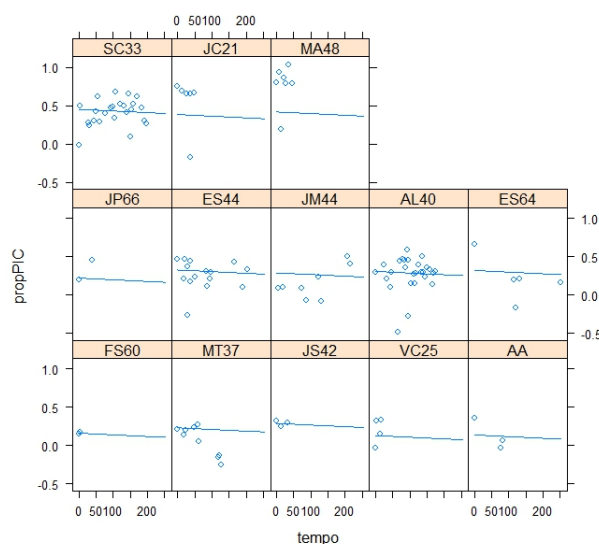


Figura 5.8: Valores observados e gráfico do modelo ajustado em função do tempo para cada doente, do modelo *tempo + farmaco* - PIC.

revelou não ser significativo. Este facto pode indicar que o efeito da osmoterapia ao longo do tempo é sempre igual, independentemente de ser a primeira ou a última toma de um dos fármacos.

5.1.2 FSC

O efeito dos fármacos sobre o fluxo sanguíneo cerebral é estudado analisando o aumento proporcional do FSC ao longo das tomas de cada indivíduo. Para isso é aplicado o modelo linear de efeitos mistos para um nível de agrupamento, ou seja, os dados estão agrupados por indivíduo, tal como na análise da PIC.

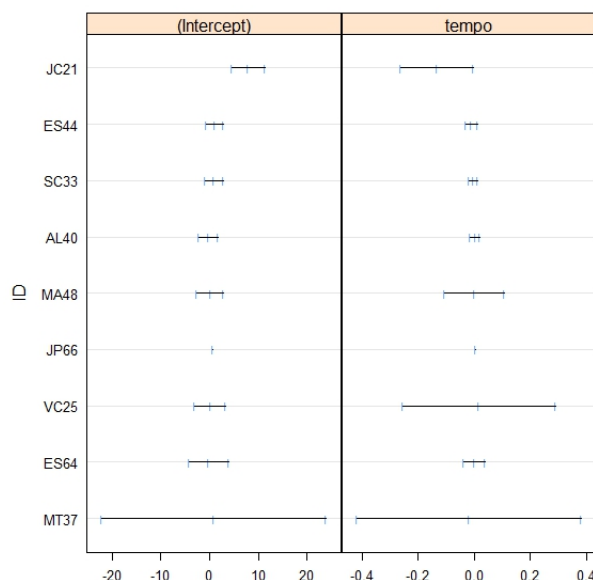


Figura 5.9: Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (*Intercept*) e para o declive (*tempo*) - FSC

O procedimento para encontrar o modelo que melhor se ajusta aos dados foi o mesmo usado para determinar o melhor modelo para a PIC. Começamos por escolher os efeitos aleatórios. Analisando o ajustamento linear individual ignorando a estrutura longitudinal e analisando quais os parâmetros que mais variam de indivíduo para indivíduo é de esperar um modelo com efeitos aleatórios na constante e no tempo. A grande variabilidade dos intervalos é visível no gráfico das estimativas dos intervalos de confiança a 95%, figura 5.9. A amplitude dos intervalos de confiança para o doente *MT37* é maior em relação aos outros doentes, pode resultar do facto deste doente ter uma número reduzido de observações, o que sugere que talvez este doente deva ser retirado da base de dados. Começamos por analisar o fluxo sanguíneo cerebral sem retirar o doente *MT37*.

Foram analisados os modelos com efeitos aleatórios na constante e no tempo, apenas na constante e apenas no tempo. A comparação dos modelos foi realizada com base no critério BIC. A tabela 5.8 contém o output da instrução *anova* do software *R* para comparação dos modelos.

O modelo 1 tem apenas efeito aleatório no tempo e o modelo 2 na constante. Por análise da tabela 5.8 escolhemos o modelo 2, com efeitos na constante (ordenada na origem), pois é o modelo com menor valor de BIC. O modelo com efeitos aleatórios na constante e no tempo não foi possível estimar, pois a convergência do método falhou.

Tabela 5.8: Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 1 e 2 do FSC.

	Modelos	df	AIC	BIC	logLik
modelo 1	1	6	396.442	411.027	-192.221
modelo 2	2	6	389.923	404.508	-188.962

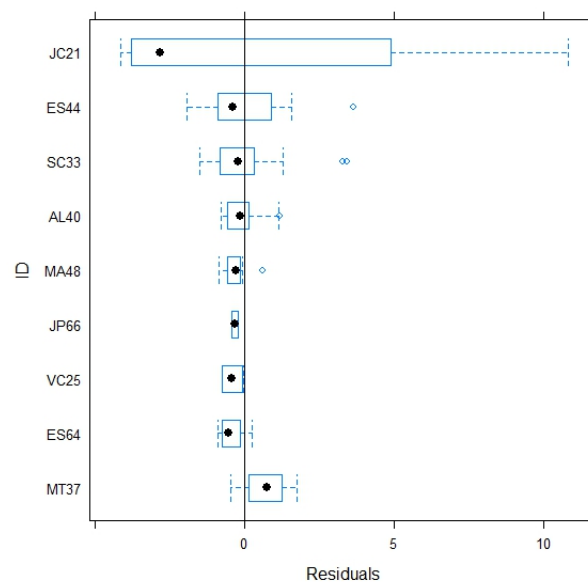


Figura 5.10: Gráfico caixa de bigodes dos resíduos do modelo ajustado ao FSC, por indivíduo.

Na figura 5.10 está representado o gráfico dos resíduos dos modelo ajustado por indivíduo. Podemos observar que os resíduos estão centrados no valor zero, com exceção do doente *JC21*. Podemos dizer também que a variância parece ser constante, com exceção do doente *JC21* e *MT37*. Verificam-se alguns *outliers* nos indivíduos *ES44*, *SC33*, *AL40* e *MA48*. Por análise do gráfico da figura 5.10 parece-nos que o doente *JC21* terá de sair da base de dados.

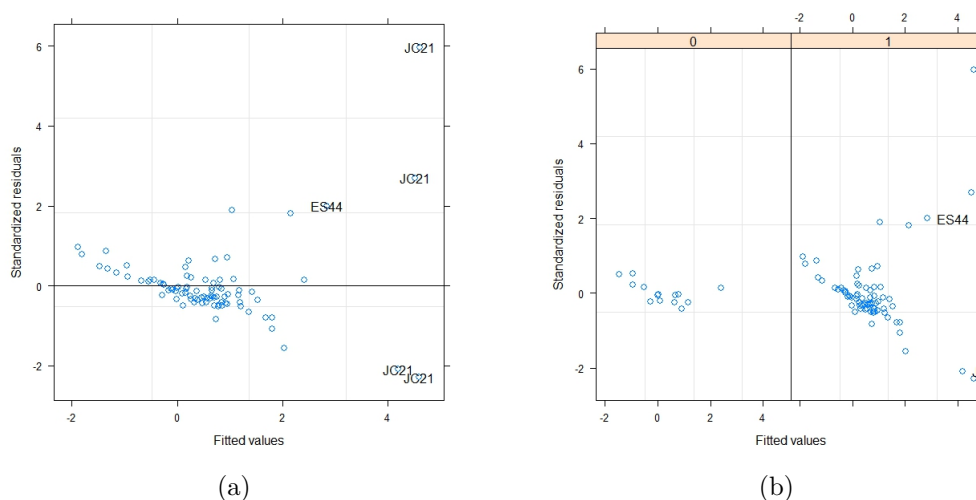


Figura 5.11: (a) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados por fármaco do modelo 2 - FSC

Analisando os gráficos da figura 5.11 é visível a presença de *outliers* nos indivíduos *JC21* e *ES44*. Verifica-se que os *outliers* são tomas de NaCl. Os *outliers* no doente *JC21* presentes no gráfico da figura 5.11(a) sugere também que este doente deve sair da base de dados, assim como o doente. Assim, analisamos os modelos com os efeitos aleatórios apenas na constante, apenas no tempo e na constante e no tempo aos dados sem o doente *JC21* e sem o doente *MT37*, pela razão referida anteriormente.

Tabela 5.9: Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos sem os doentes *JC21* e *MT37* do FSC.

	Modelos	df	AIC	BIC	logLik	Teste	L.Ratio	valor-p
modelo 1	1	6	268.507	282.491	-128.254			
modelo 2	2	6	264.125	278.109	-126.062			
modelo 3	3	8	268.125	286.770	-126.062	2 vs 3	$3.294917e - 08$	1

Por análise na tabela 5.9 escolhemos o modelo com efeitos aleatório apenas na constante, ou seja, a ordenada na origem varia de doente para doente.

Os gráficos da figura 5.12 indicam que para mais de metade dos doentes os resíduos são centrados em torno do zero, e a variância parece ser constante entre os indivíduos. É também visível a presença ainda de alguns *outliers*.

Nos gráficos da figura 5.12 pode ainda ser observada uma maior dispersão dos resíduos padronizados. Por este motivo pode ser necessário modelar a heterocedasticidade dos resíduos.

Para modelar a heterocedasticidade dos resíduos foram usadas as funções de variância descritas na tabela (tabela 5.1).

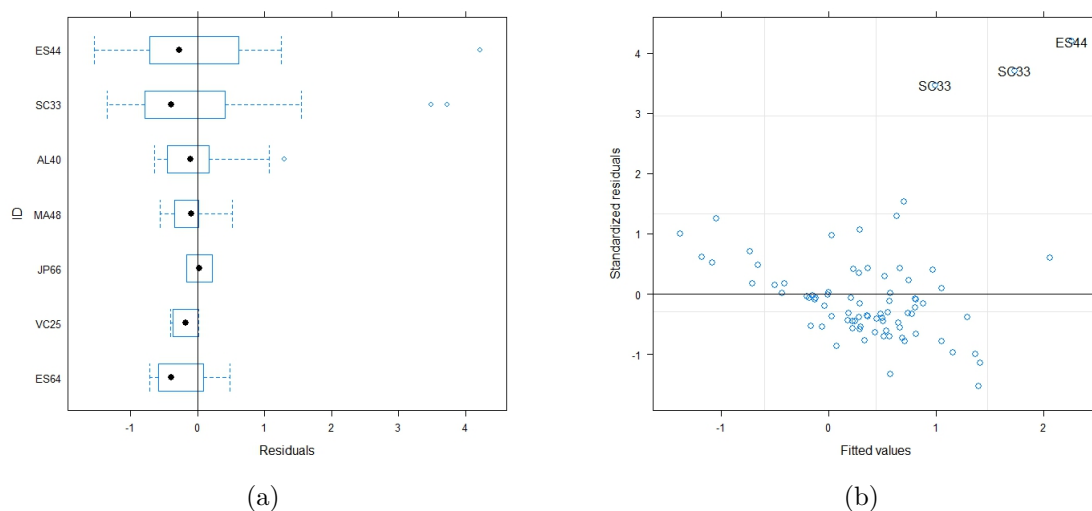


Figura 5.12: (a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados do modelo 2, sem os doentes *emphJC21* e *MT37* - FSC

A tabela 5.10 contém os valores para comparação dos diferentes modelos com as diferentes funções de variância com o modelo 2. Analisando os valores do BIC podemos observar que uma variância constante por indivíduo permite um melhor ajustamento.

Tabela 5.10: Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 2, 21, 22, 23, 24 e 25 sem os doentes *JC21* e *MT37* - FSC.

	Classes	df	AIC	BIC	logLik	Teste	L.Ratio	valor-p
modelo 2		6	264.125	278.109	-126.062			
modelo 21	varIdent(form= ~ 1 farmaco)	7	258.518	274.833	-122.259	2 vs 21	7.607	0.006
modelo 22	varPower(form= \sim tempo-1 farmaco)	8	261.639	280.284	-122.819	2 vs 22	6.486005	0.039
modelo 23	varIdent(form= ~ 1 ID)	12	228.665	256.633	-102.332	2 vs 23	47.46003	<.0001
modelo 24	varFixed(\sim tempo-1)	6	285.283	299.267	-136.641	2 vs 24	68.618	<.0001
modelo 25		6	264.125	278.109	-126.062			

O reduzido valor-p para o teste da razão de verossimilhanças em concordância com um menor valor do BIC leva-nos aceitar o modelo 23, modelo com variância constante por indivíduo. Por análise dos gráficos da figura 5.13 podemos observar que a variabilidade dos resíduos padronizados com os valores ajustados pelo modelo foi reduzida em relação ao modelo 2. Podemos também observar que os erros aleatórios continuam centrados em torno do zero.

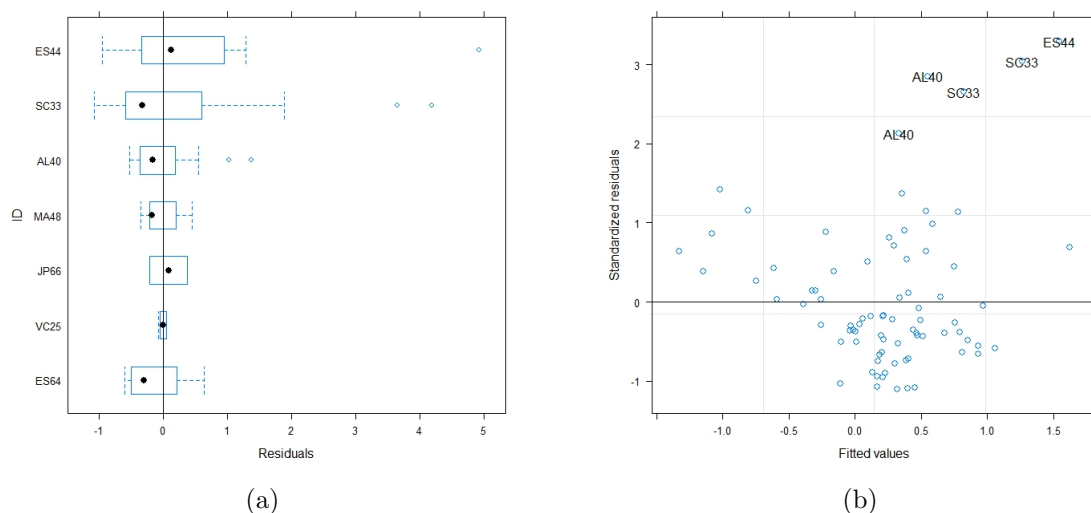


Figura 5.13: (a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados do modelo 23 - FSC

Tabela 5.11: *Output* do Modelo ajustado ao FSC (modelo 23).

Efeitos Aleatórios					
	constante	Residual			
StdDev	0.354	0.549			
Efeitos Fixos					
Variável	Coefficiente	SE	GL	valor-T	valor-p
constante	1.673	0.253	70	6.616	0.000
tempo	-0.004	0.002	70	-2.185	0.032
farmaco1	-0.201	0.079	70	-2.559	0.013
FSCa15	-0.037	0.004	670	-8.344	0.000
Correlação dos efeitos fixos					
	constante	tempo	farmaco1		
tempo	-0.572				
farmaco1	-0.367	0.035			
FSCa15	-0.682	0.422	0.250		
BIC = 256.63					

Após toda a análise foi escolhido o modelo 23 (sem os doentes *JC21* e *MT37*) para modelar o aumento proporcional do FSC tendo como variáveis explicativas o tempo, o fármaco e o *baseline*, todas estatisticamente significativas, como pode ser observado na tabela 5.11. O modelo escolhido apresenta um valor do BIC de 256.63. A correlação existente entre os efeitos fixos do modelo não tem valores elevados. Dos efeitos aleatórios, tem-se que o desvio padrão para b_{0i} é de 0.354. A normalidade dos resíduos não foi testada porque a fiabilidade do modelo é essencialmente nula.

Retirando a variável *FSCa15*, ou seja, analisando o modelo apenas com o tempo e o fármaco como variáveis explicativas, obtemos um modelo com efeitos aleatórios apenas na constante e variância constante por indivíduo, mas onde nenhuma variável é significativa.

O ajuste deste modelo foi um exercício puramente académico dada a reduzida dimensão amostral, pois pelo reduzido tamanho amostral não podemos confiar nos resultados obtidos e por isso não foi possível obter um modelo que explicasse a evolução do fluxo sanguíneo cerebral face à osmoterapia.

5.1.3 Oxigenação

O efeito dos fármacos sobre a oxigenação é estudado analisando o aumento proporcional da oxigenação ao longo das tomas de cada indivíduo, tal como no fluxo sanguíneo cerebral.

O procedimento para encontrar o modelo que melhor se ajusta ao efeito dos fármacos sobre a oxigenação foi o mesmo usado para encontrar o melhor modelo para a pressão intracraniana e para o fluxo sanguíneo cerebral.

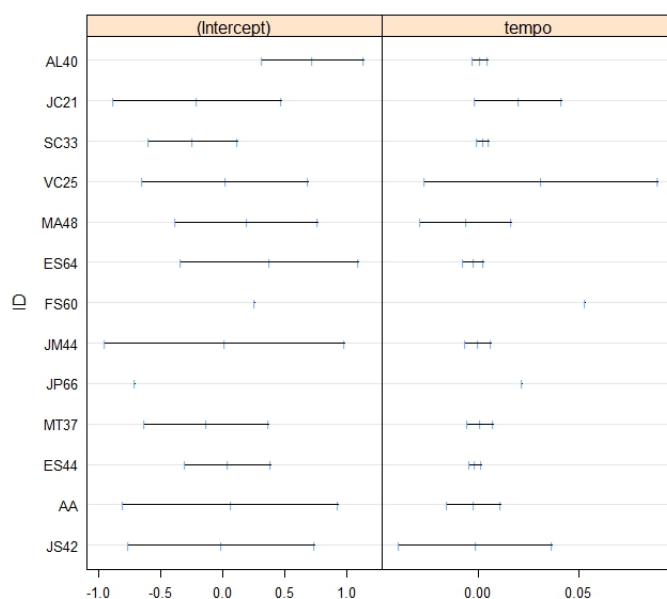


Figura 5.14: Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (*Intercept*) e para o declive (*tempo*) - Oxigenação

A figura 5.14, que representa o ajustamento linear individual do modelo, sugere-nos um modelo com efeitos aleatórios na constante e no tempo. Foram analisados os modelos com efeitos aleatórios apenas no tempo (modelo 1), apenas na constante (modelo 2) e o modelo com efeitos aleatórios na constante e no tempo (modelo 3). A comparação dos modelos foi realizada com base no critério BIC, tabela 5.12, sendo escolhido o modelo com efeitos aleatórios na constante, modelo 2.

Tabela 5.12: Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 1, 2 e 3 para a Oxigenação.

	Modelos	df	AIC	BIC	logLik			
modelo 1	1	6	157.269	173.472	-72.635			
modelo 2	2	6	147.515	163.717	-67.757			
modelo 3	3	8	150.147	171.7504	-67.073	2 vs 3	1.368	0.505

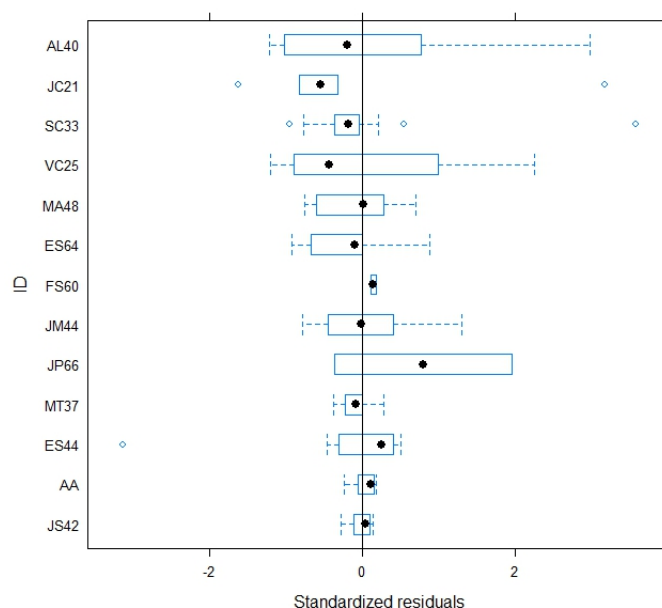


Figura 5.15: Gráfico caixa de bigodes dos resíduos do modelo ajustado à oxigenação, por indivíduo (modelo 2).

A análise da qualidade dos ajustamento do modelo é realizada de forma análoga aos casos anteriores.

Nas figuras 5.15 e 5.16 estão representados o gráfico de caixa de bigodes dos resíduos e o gráficos dos resíduos padronizados versus valores ajustados do modelo ajustado, respectivamente.

Por análise do gráfico da figura 5.15 podemos verificar que os erros são centrados em torno de zero, excepto para quatro dos doentes. Para os doentes *JC21*, *VC25* e *JP66*, e a variabilidade é diferente de indivíduo para indivíduo, podendo ser necessário a modelação da heterocedasticidade. Esta necessidade também pode ser observada pelos gráficos da figura 5.16, onde é evidente a existência de *outliers* e a variabilidade é grande tanto para o manitol como para cloreto de sódio hipertónico.

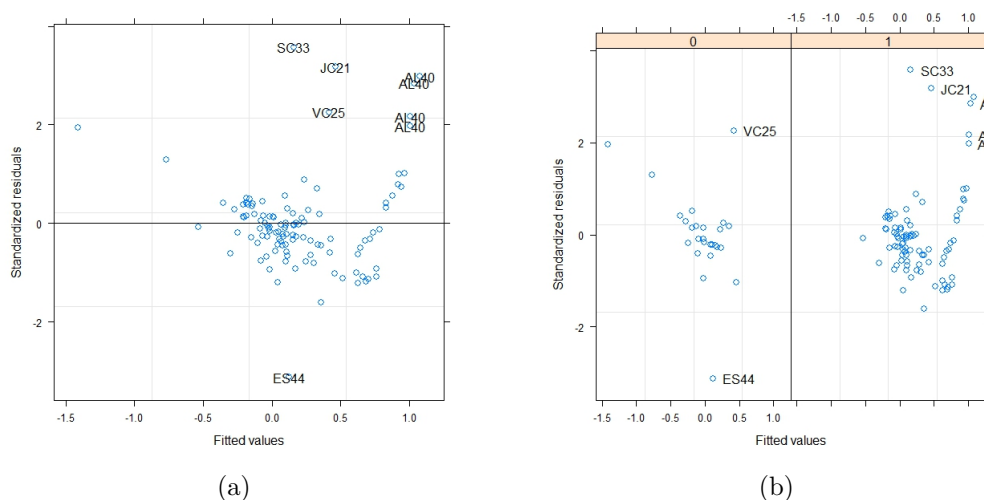


Figura 5.16: (a) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados por fármaco do modelo ajustado, modelo 2, à Oxigenação

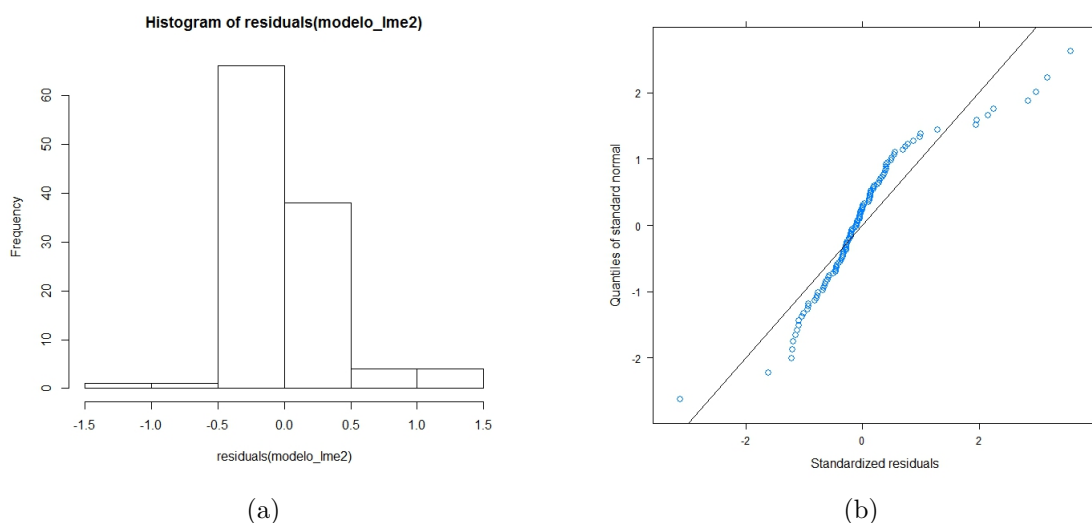


Figura 5.17: (a) Histograma dos resíduos; (b) Gráfico de quantis dos resíduos do modelo ajustado, modelo 2, à Oxigenação

Os gráficos da figura 5.17 dão indicação de que a normalidade dos resíduos não é assegurada pelo modelo. Pelo que, poderá ser necessária a introdução de uma estrutura de correlação para melhorar o ajustamento do modelo ao comportamento da oxigenação cerebral face à osmoterapia.

As funções de variância e a estrutura de correlação usadas no modelo da oxigenação foram as mesmas que para os modelos da PIC e do FSC.

Tabela 5.13: Valores de AIC, BIC, logLIK para os modelos 2, 21, 22, 23, 24 e 25 - Oxigenação.

	Modelos	df	AIC	BIC	logLik	Teste	L.Ratio	valor-p
modelo 2		6	147.5145	163.7174	-67.75725			
modelo 21	varIdent(form=~1 farmaco)	7	149.1545	168.0579	-67.57726	2 vs 21	0.360	0.549
modelo 22	varPower(form=~tempo-1 farmaco)	8	147.1180	168.7218	-65.55900	2 vs 22	4.396502	0.111
modelo 23	varIdent(form=~1 ID)	18	121.3070	169.9157	-42.65351	2 vs 23	50.20749	<.0001
modelo 24	varFixed(~tempo-1)	6	162.4273	178.6302	-75.21367	2 vs 24		
modelo 25	varIdent(form=~1)	6	147.5145	163.7174	-67.75725			

O reduzido valor-p para o modelo 23, sugere que este modelo poderá melhorar ajustamento do modelo aos dados da oxigenação.

Foi usado o modelo autorregressivo de ordem 1 para avaliar a dependência dos erros aleatórios. O modelo com estrutura de correlação um modelo AR(1) apresenta o valor de BIC menor, 152.30, e um reduzido valor-p para o teste da razão de verossimilhança, pelo que aceitamos este modelo.

Tabela 5.14: *Output* do Modelo ajustado à oxigenação.

Efeitos Aleatórios						
(Intercept)		Residual				
StdDev	0.075	0.113				
Efeitos Fixos						
Variável		Coefficiente	SE	GL	valor-T	valor-p
constante	β_0	0.896	0.069	98	13.062	0.000
tempo	β_1	-0.002	0.0004	98	-5.184	0.000
farmaco1	β_2	0.002	0.019	98	0.112	0.911
O2a15	β_3	-0.025	0.002	98	-16.514	0.000
Correlação dos efeitos fixos						
	constante	tempo	farmaco1			
tempo	-0.548					
farmaco1	-0.098	-0.039				
O2a15	-0.736	0.339	-0.052			
BIC = 152.30; Phi1 = 0.943						

Modelo: $Y_{it} = (\beta_0 + b_{0i}) + \beta_1 tempo_{it} + \beta_2 farmaco_i + \beta_3 O2a15_{it} + \epsilon_{it}$

A tabela 5.14 contém o output do modelo ajustados à oxigenação. Podemos observar que apenas as variáveis explicativas *tempo* e *O2a15* são estatisticamente significativas. Pelo elevado valor-p associado ao fármaco não podemos dar significado ao seu coeficiente, de modo a distinguir o efeito dos dois fármacos sobre o aumento da oxigenação.

A correlação dos efeitos fixos não apresenta valores elevados. Analisando os efeitos aleatórios, tem-se que o desvio padrão para b_{0i} , efeito aleatório na constante, é de 0.075. O modelo escolhido apresenta um valor de BIC de 152.30 e a estimação para o parâmetro da correlação é 0.943 (Phi1).

A figura 5.18 e toda a análise acima descrita, sugerem que o modelo linear de efeitos mistos encontrado, modelo com efeitos aleatórios na constante, variância constante por indivíduo e estrutura de correlação autorregressiva de ordem 1, é adequado para explicar o comportamento da oxigenação cerebral face à osmoterapia.

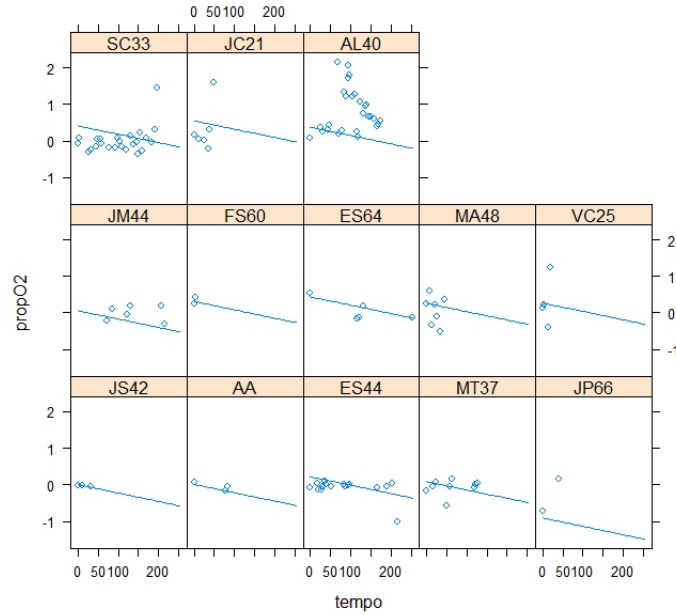


Figura 5.18: Valores observados e gráfico do modelo ajustado em função do tempo ao comportamento da oxigenação cerebral para cada doente.

5.2 Abordagem 2

A base de dados desta abordagem está mais completa, os dados em falta foram preenchidos com a ajuda da Doutora Celeste Dias, de modo a não se perder tantos doentes. No caso da PIC e da oxigenação apenas foi eliminado o doente *RP20* como referido na subsecção 4.2. No FSC foram também eliminados os doentes *PR* e *AA* pois não foi possível completar os dados em falta.

Pela análise exploratória, optamos por ajustar aos dados da segunda abordagem um modelo quadrático entre a pressão intracraniana e o tempo, e um modelo linear para as variáveis fluxo sanguíneo cerebral e oxigenação. Tal como na abordagem 1 foram estudados o modelo com interação ($var \sim tempo * farmaco$) e o modelo sem interação ($var \sim tempo + farmaco$), para as três variáveis.

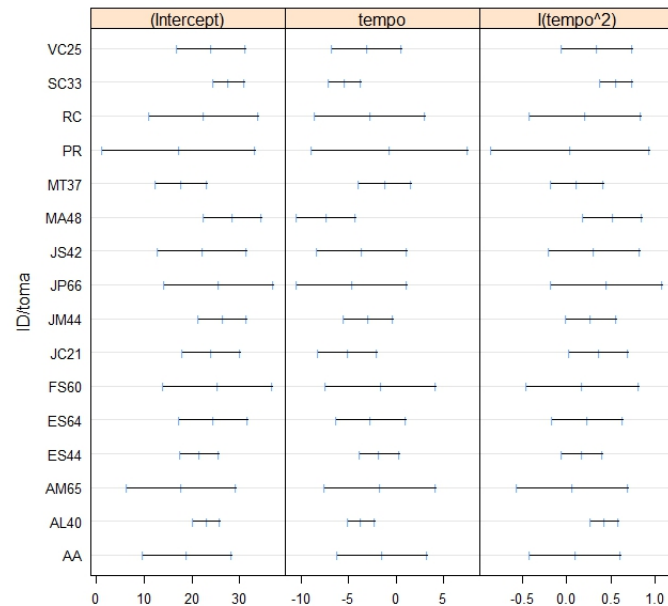
O modelo aplicado aos dados da abordagem 2 foi o modelo linear de efeitos mistos multinível (Fitzmaurice et al., 2004, Pinheiro and Bates, 2000), em particular, um modelo com dois níveis de agrupamento (indivíduo e toma). Neste caso, para a escolha dos efeitos aleatórios foram analisados os modelos com efeitos aleatórios ao nível do indivíduo apenas na constante, apenas no tempo, na constante e no tempo, na constante e no tempo e no tempo quadrático (no caso da PIC), assim como para os efeitos aleatórios ao nível da toma.

Para modelar a heterocedasticidade foram usadas as funções de variância: variância contante por grupo, potência de uma covariável, exponencial de uma covariável e variância fixa (tabela 5.1. Para modelar a dependência dos erros aleatórios foi usado o modelo autorregressivo de ordem 1 e a simetria composta (estruturas de correlação serial, tabela 5.2).

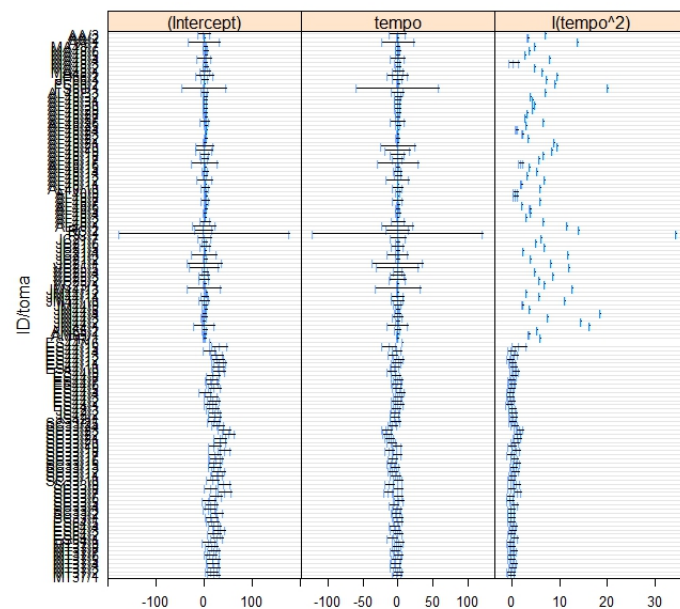
Os melhores modelos encontrados para cada uma das variáveis em estudos estão descritos com detalhe nas secções seguintes.

5.2.1 PIC

Pela análise exploratória (secção 4.3.2) dos dados em estudo, determinamos que o melhor modelo para descrever a PIC será um modelo quadrático entre a PIC e o tempo, obtido pelo ajustamento *smooth*.



(a)



(b)

Figura 5.19: Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (*Intercept*), para o declive (*tempo*) e para $tempo^2$ - PIC

O primeiro passo para determinar esse modelo é escolher quais os efeitos aleatórios a considerar. Nesta abordagem, como temos dois níveis de agrupamento, indivíduo e toma, o ajustamento individual ignorando a estrutura longitudinal dos dados para determinar quais os parâmetros que mais variam de indivíduo para indivíduo é realizado separadamente para cada um dos níveis de agrupamento. Na figura 5.19 estão representadas as estimativas dos intervalos de confiança para os parâmetros do modelo ajustado a cada indivíduo (figura 5.19(a)) e a cada toma (dentro do indivíduo, figura 5.19(b)).

De acordo com a análise da figura 5.19 será de esperar ter os efeitos aleatórios na constante (ordenada na origem) ao nível do indivíduo e na constante, no tempo (declive) e no tempo quadrático ao nível da toma. Foram na mesma testados modelos com outras combinações para os efeitos aleatórios dos dois níveis. Tanto ao nível do indivíduo como ao nível da toma foram considerados efeitos aleatórios na constante, no tempo e no tempo quadrático, essas combinações estão na tabela 5.15.

Tabela 5.15: Modelos considerados para a escolha dos efeitos aleatórios PIC

	Indivíduo			Toma		
	constante	tempo	tempo ²	constante	tempo	tempo ²
modelo1	×	×		×		
modelo2	×	×		×	×	
modelo3	×	×			×	
modelo4	×	×		×	×	×
modelo5	×			×		
modelo6	×			×	×	
modelo7	×				×	
modelo8	×			×	×	×
modelo9		×		×		
modelo10		×		×	×	
modelo11					×	
modelo12		×		×		×
modelo13		×		×	×	×
modelo14	×	×	×	×		
modelo15	×	×	×	×	×	
modelo16	×	×	×		×	×
modelo17			×			×

O modelo escolhido, foi o modelo com efeitos aleatórios no tempo ao nível do indivíduo e com efeitos aleatórios na constante, no tempo e no tempo quadrático ao nível da toma (modelo 13). O melhor modelo foi escolhido com base no critério de informação BIC, de entre os modelos que apresentam um valor-p reduzido para o teste da razão de verosimilhança, como pode ser observado na tabela 5.16.

Tabela 5.16: Valores de AIC, BIC, logLik, L.Ratio e valores-p dos modelos da tabela 5.15 - PIC

	Modelo	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
modelo1	1	11	6546.886	6601.239	-3262.443			
modelo2	2	13	6537.524	6601.760	-3255.762	1 vs 2	13.36169	0.0013
modelo3	3	11	6571.176	6625.529	-3274.588	2 vs 3	37.65215	<.0001
modelo4	4	16	6518.269	6597.328	-3243.134	3 vs 4	62.90768	<.0001
modelo5	5	9	6625.648	6670.119	-3303.824	4 vs 5	121.37946	<.0001
modelo6	6	11	6575.414	6629.767	-3276.707	5 vs 6	54.23422	<.0001
modelo7	7	9	6604.200	6648.670	-3293.100	6 vs 7	32.78596	<.0001
modelo8	8	14	6555.718	6624.894	-3263.859	7 vs 8	58.48202	<.0001
modelo9	9	9	6545.313	6589.784	-3263.657	8 vs 9	0.40430	0.9952
modelo10	10	11	6535.533	6589.886	-3256.766	9 vs 10	13.78050	0.0010
modelo11	11	9	6574.992	6619.463	-3278.496	10 vs 11	43.45919	<.0001
modelo12	12	11	6536.701	6591.054	-3257.351	11 vs 12	42.29105	<.0001
modelo13	13	14	6516.558	6585.735	-3244.279	12 vs 13	26.14281	<.0001
modelo14	14	14	6549.660	6618.836	-3260.830			
modelo15	15	16	6539.696	6618.755	-3253.848	14 vs 15	13.96377	0.0009
modelo16	16	14	6574.326	6643.502	-3273.163	15 vs 16	38.62996	<.0001
modelo17	17	9	6645.954	6690.424	-3313.977	16 vs 17	81.62790	<.0001

A análise da qualidade do ajustamento foi realizada com base em métodos gráficos de diagnóstico, tal como descrito na secção 3.3.6.

Na figura 5.20 são apresentados os resíduos padronizados do modelo ajustado por indivíduo, onde se verifica que os erros aleatórios, dentro de cada indivíduo, têm valor médio nulo, ou seja, estão centrados em torno do zero, mas não uma variância constante para todos os indivíduos.

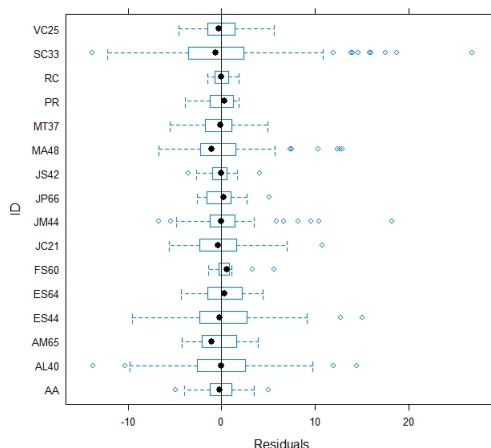


Figura 5.20: Gráfico caixa de bigodes dos resíduos para o modelo ajustado (modelo 13) - PIC

A análise das figuras 5.21(a) e 5.21(b) revela a presença de muitos *outliers* para alguns indivíduos, identificados nas figuras como "ID/toma". Nas figuras 5.21(a) podemos observar uma tendência para o aumento da variabilidade, uma maior dispersão dos resíduos padronizados, com os valores ajustados pelo modelo.

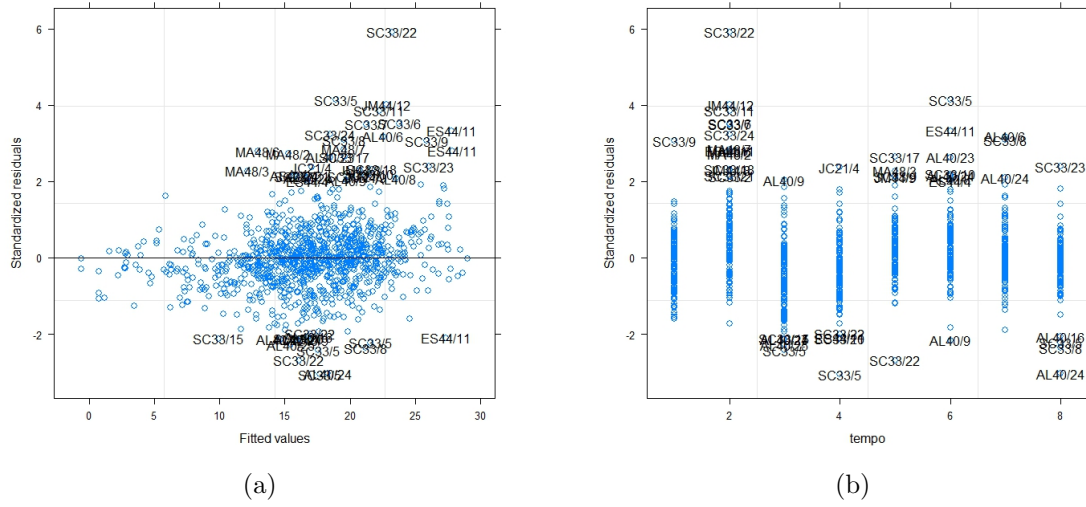


Figura 5.21: (a) Resíduos padronizados versus valores ajustados; (b) resíduos padronizados em função do tempo do modelo 13 - PIC

O pressuposto de normalidade dos erros aleatórios dentro dos grupos foi avaliado através do gráfico de quantis dos resíduos, figura 5.22, o que sugere que poderemos assumir uma distribuição Gaussiana. Na figura 5.22(b) está representada a função de autocorrelação dos resíduos para o modelo ajustado, que contraria a hipótese de independência. A função de autocorrelação apenas pode ser usada nesta abordagem porque os intervalos são igualmente espaçados (Cabral and Gonçalves, 2011, Pinheiro and Bates, 2000). A instrução ACF da biblioteca *nlme* obtém a função de autocorrelação empírica dos resíduos do modelo obtido com a instrução *lme* é dada por:

$$\hat{\rho}(l) = \frac{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^{n_i-l} r_{ij} r_{i(j+l)} / N(l)}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^{n_i} r_{ij}^2 / N(0)}, \quad (5.4)$$

onde $N(l)$ é o número de pares de resíduos usado no somatório definido no numerador e os r_{ij} são os resíduos padronizados do modelo linear de efeitos mistos. Os limites da função de autocorrelação são dados por $\pm z(1 - \alpha/2) / \sqrt{N(l)}$, onde $z(p)$ é o quantil de ordem p na normal com nível de significância α (Pinheiro and Bates, 2000).

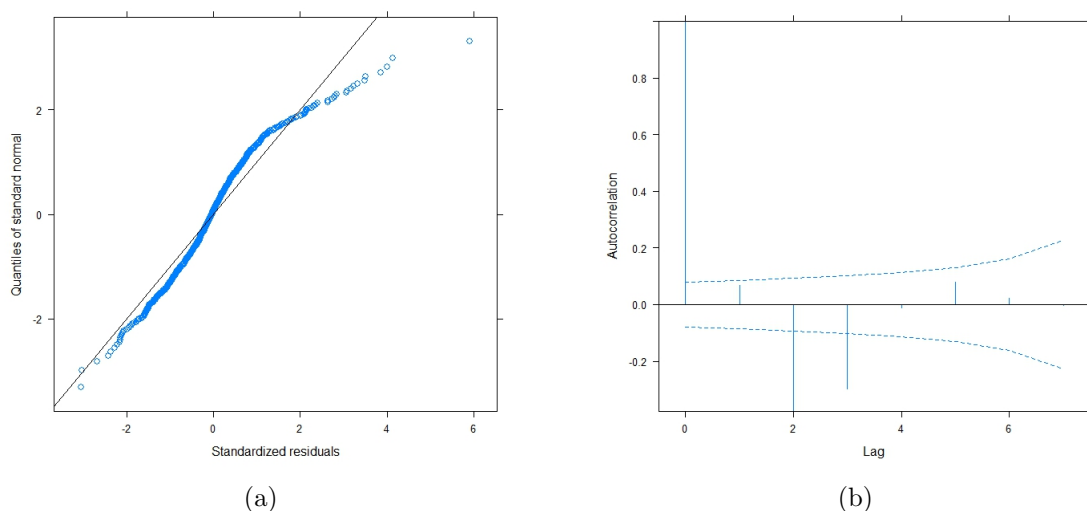


Figura 5.22: (a) Gráfico de quantis dos resíduos padronizados; (b) Função de autocorrelação dos resíduos, para o modelo ajustado à PIC (modelo 13)

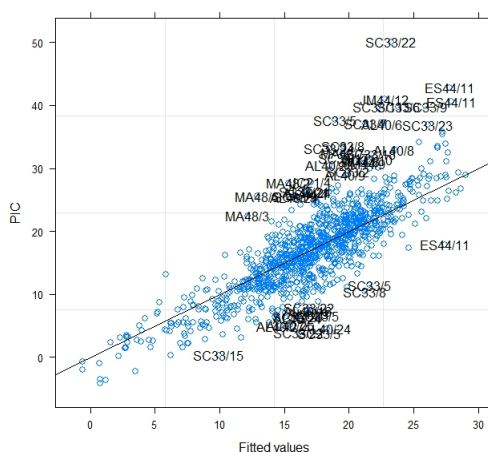


Figura 5.23: Valores observados *versus* valores estimados pelo modelo ajustado à PIC (modelo 13)

Por análise da figura 5.23 parece-nos que os valores observados podem ser dispostos ao longo de uma linha recta, pelo que o modelo linear de efeitos mistos é adequado para modelar a evolução da PIC ao longo do tempo face ao tratamento.

Com base na análise gráfica do modelo 13, podemos concluir que, apesar de não haver violação no pressuposto de normalidade dos resíduos, poderá haver alguma heterocedasticidade, uma vez que se observou uma tendência para o aumento da variabilidade com os valores ajustados. A função de autocorrelação na figura 5.22(b) é significativamente diferente do *lag* zero até aos três primeiros *lags*, o que sugere que um modelo AR(1) poderá ser adequado para a correlação dentro dos grupos (Pinheiro and Bates, 2000).

Foram usadas as funções de variância descritas na tabela 5.1, para modelar a heterocedasticidade.

Tabela 5.17: Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - PIC.

	Classes	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
modelo 13		14	6516.558	6585.735	-3244.279			
modelo 131		14	6702.404	6771.581	-3337.202			
modelo 132		15	6458.704	6532.822	-3214.352	13 vs 132	59.85434	<.0001
modelo 133		16	6422.340	6501.399	-3195.170	13 vs 133	98.21817	<.0001
modelo 134		16	6411.215	6490.274	-3189.608	13 vs 134	109.343	<.0001

Analisando o valor do BIC dos diferentes modelos e o reduzido valor-p para o teste da razão de verossimilhanças, podemos concluir que um modelo com a função de variância exponencial de uma covariável pode melhorar o modelo ajustado à evolução da PIC ao longo de cada toma, ou seja, ao longo dos 7 intervalos de 30 minutos após cada toma.

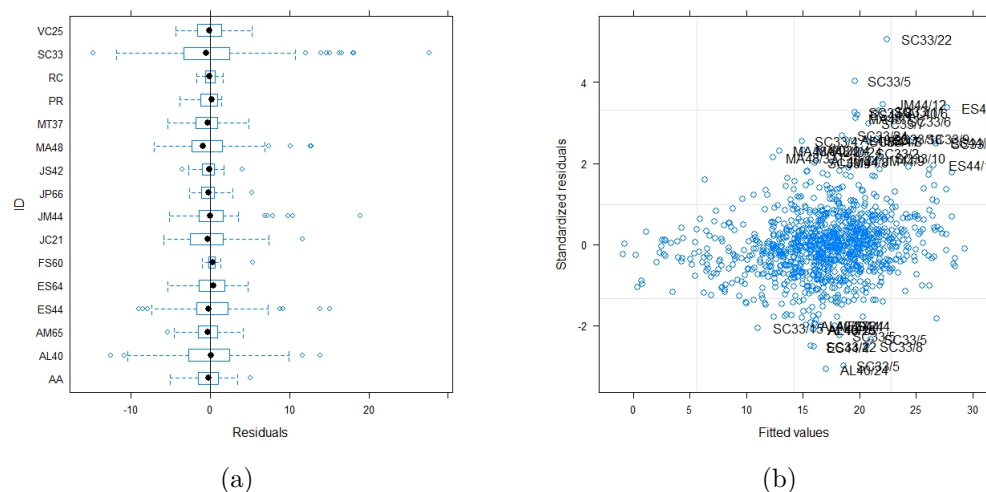


Figura 5.24: (a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados do modelo 134 - PIC

Na figura 5.24 estão representados os resíduos por indivíduo e os resíduos padronizados contra os valores ajustado do novo modelo, modelo com heterocedasticidade modelada com uma função de variância, exponencial de uma covariável (`varExp(form=~tempo|farmaco)`). É possível observar que não se verifica alterações nos gráficos dos resíduos por indivíduo (figura 5.24(a)), os resíduos continuam a ter grande variabilidade em relação aos valores ajustados do modelo e a presença de muitos *outliers* (figura 5.24(b)) também, é visível.

Para modelar a dependência dos resíduos foram usadas as estruturas de correlação serial disponíveis na classe *varFunc*, tabela 5.2. Foram escolhidas as estruturas de correlação serial pois as observações estão igualmente espaçadas; são as medidas dos 7 intervalos de 30 minutos após cada toma. Para todas as estruturas de correlação a convergência do método falhou.

Na figura 5.25 está representado o gráfico do modelo ajustado à evolução da PIC, sobre os valores observados, por indivíduo e por toma dentro dos indivíduos.

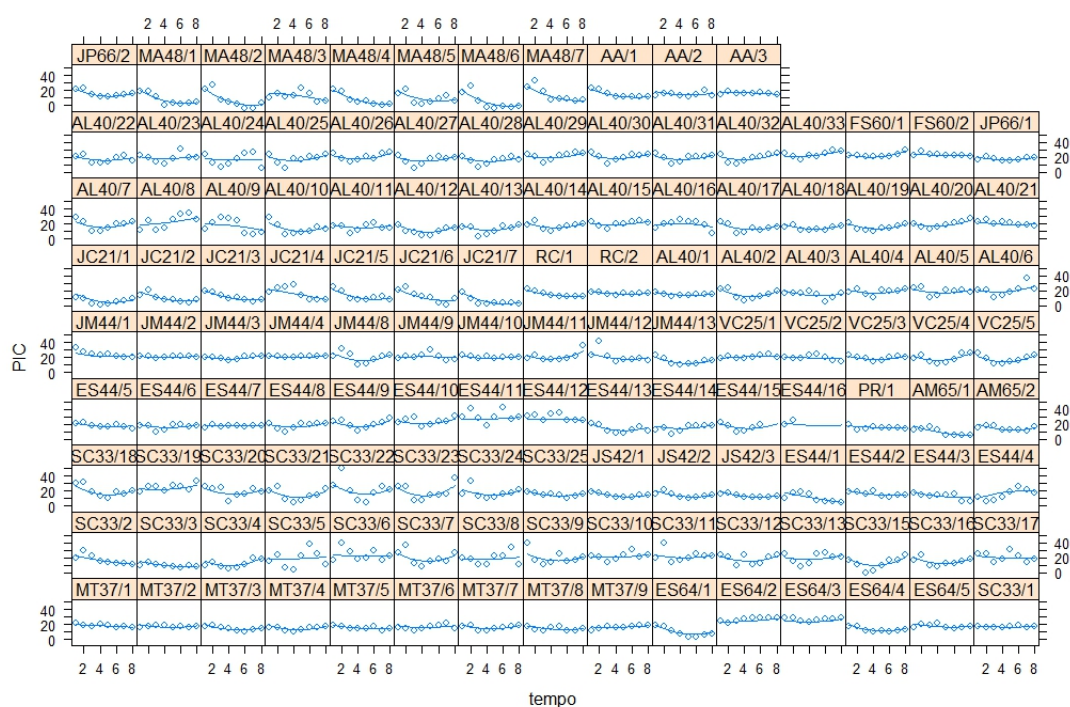


Figura 5.25: Valores observados e gráfico do modelo ajustado (modelo 134) à PIC em função do tempo para cada toma de cada doente.

Tabela 5.18: *Output* do Modelo quadrático ajustado à PIC (modelo 134).

Efeitos Aleatórios - ID						
		tempo				
StdDev	b_{1i}	0.712				
Efeitos Aleatórios - toma						
		StdDev	Corr			
constante	b_{0ij}	5.599	constante	tempo		
tempo	b_{1ij}	2.995	-0.824			
tempo ²	b_{2ij}	0.313	0.753	-0.972		
Residual		6.026				
Variância: $varExp(form = tempo farmaco)$						
0	1					
-0.19309455	-0.049					
Efeitos Fixos						
Variável		Coefficiente	SE	GL	valor-T	valor-p
constante	β_0	22.175	1.361	904	16.292	0.000
tempo	β_1	-2.808	0.674	904	-4.166	0.000
tempo ²	β_2	0.238	0.065	904	3.638	0.0003
farmaco1	β_3	1.831	1.653	904	1.108	0.268
farmaco1:tempo	β_4	-0.898	0.805	904	-1.116	0.265
farmaco1:tempo ²	β_5	0.129	0.082	904	1.574	0.116
Correlação dos efeitos fixos						
	contante	farmaco1	tempo	tempo ²	frmcl:	
farmaco1	-0.821					
tempo	-0.832	0.684				
tempo ²	0.783	-0.644	-0.938			
farmaco1:tempo	0.695	-0.867	-0.776	0.784		
farmaco1:tempo ²	-0.625	0.789	0.749	-0.799	-0.970	
BIC = 6490.27						

Modelo: $Y_{ijt} = (\beta_0 + b_{0ij}) + (\beta_1 + b_{1i} + b_{1ij})tempo_{ijt} + (\beta_2 + b_{2ij})tempo_{ijt}^2 + \beta_3 farmaco_{ij} + (\beta_4)tempo_{ijt} * farmaco_{ij} + (\beta_5)tempo_{ijt}^2 * farmaco_{ij} + \epsilon_{ijt}$

No modelo $i = 1, \dots, 17$, identificando o indivíduo, j varia entre 1 e o número de tomas do indivíduo e $t = 1, \dots, 8$ identificando o tempo (baseline e 7 intervalos de 30 minutos).

A tabela 5.18 contém o output do modelo ajustado à evolução da PIC ao longo do efeito da toma, ($farmaco * (tempo + tempo^2)$). O modelo apresenta um valor de BIC de 6490.27. O coeficiente da variável tempo é negativo (o modelo tem declive negativo) significa que a PIC começa por diminuir, e o coeficiente do tempo quadrático é positivo levando a uma concavidade voltada para cima, o que significa que em determinado ponto a PIC volta a aumentar. Tem-se que o desvio padrão para o efeito aleatório na constante no primeiro nível, indivíduo, é de 0.712 e o desvio padrão para os efeitos aleatórios na constante, no tempo e no tempo quadrático no segundo nível, toma, é de 5.599, 2.995 e 0.313, respectivamente. O que significa que existe grande variabilidade para a ordenada na origem e o declive entre as tomas dos indivíduos.

Foi também analisado o modelo cúbico: $PIC \sim farmaco * (tempo + tempo^2 + tempo^3)$. Foram introduzidos efeitos aleatórios na constante ao nível do indivíduo e efeitos aleatórios na constante, no tempo e no tempo cúbico ao nível da toma. A função de variância constante por fármaco ajudou a melhorar o ajustamento do modelo a pressão intracraniana. A tabela

5.19 contém o *output* do modelo cúbico ajustado à PIC.

Tabela 5.19: *Output* do Modelo cúbico ajustado à PIC.

Efeitos Aleatórios - ID							
		constante					
StdDev	b_{0i}	2.748					
Efeitos Aleatórios - toma							
		StdDev	Corr	tempo			
constante	b_{0ij}	5.502	(Intr)				
tempo	b_{1ij}	1.962	-0.790				
tempo ³	b_{6ij}	0.022	0.595	-0.889			
Residual	2.859						
Variância: $varIdent(form = 1 farmaco)$							
0		1					
1.000		1.705					
Efeitos Fixos							
Variável		Coefficiente	SE	GL	valor-T	valor-p	
constante		β_0	20.008	1.737	902	11.518	0.000
farmaco1		β_3	8.552	2.098	902	4.076	0.000
tempo		β_1	-0.968	1.183	902	-0.818	0.414
tempo ²		β_2	-0.184	0.283	902	-0.648	0.517
tempo ³		β_6	0.031	0.021	902	1.448	0.148
farmaco1:tempo		β_4	-7.450	1.627	902	-4.579	0.000
farmaco1:tempo ²		β_5	1.771	0.396	902	4.478	0.000
farmaco1:tempo ³		β_7	-0.119	0.029	902	-4.043	0.0001
BIC = 6575.66							

Modelo: $Y_{ijt} = (\beta_0 + b_{0i} + b_{0ij}) + (\beta_1 + b_{1ij})tempo_{ijt} + (\beta_2 + b_{2ij})tempo_{ijt}^2 + \beta_3farmaco_{ij} + (\beta_4)tempo_{ijt} * farmaco_{ij} + (\beta_5)tempo_{ijt}^2 * farmaco_{ij} + (\beta_6 + b_{6ij})tempo_{ijt}^3 + (\beta_7)tempo_{ijt}^3 * farmaco_{ij}\epsilon_{ijt}$

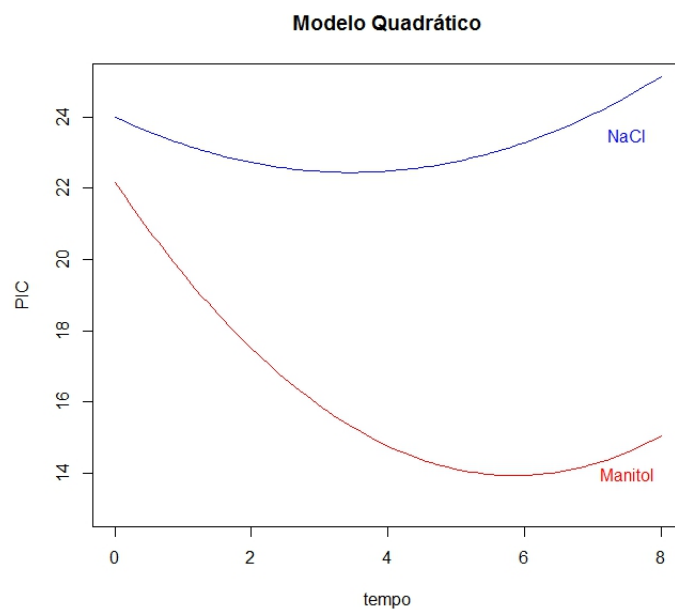


Figura 5.26: PIC - Curvas do modelo quadrático (134) para cada um dos fármacos (vermelho - Manitol, azul - NaCl)

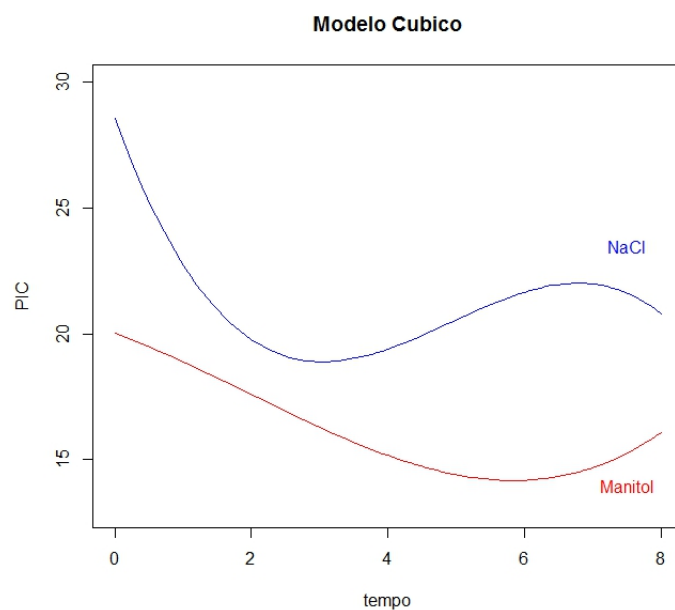


Figura 5.27: PIC - Curvas do modelo cúbico para cada um dos fármacos (vermelho - Manitol, azul - NaCl)

Nas figuras 5.26 e 5.27 estão representadas as curvas médias dos modelos quadrático e cúbico, respectivamente, para cada um dos fármacos. Os valores da ordenada na origem e os mínimos e máximos (no caso do modelo cúbico) apresentados nos gráficos são valores médios, esse valores têm alguma variabilidade devido a introdução dos efeitos aleatórios nos

modelos. Em ambos os gráficos é de salientar que o valor dos baseline são superiores para as tomas de cloreto de sódio hipertônico, e que o mínimo é atingido mais rapidamente também com o cloreto de sódio hipertônico.

Da discussão dos resultados com a responsável pela orientação clínica, o modelo cúbico revela ser mais adequado para descrever o comportamento da pressão intracraniana. O valor dos mínimos seria de esperar ser menor para o cloreto de sódio hipertônico, uma vez que este fármaco tem vindo a revelar-se uma melhor escolha para o tratamento (Mortazvi et al., 2012), mas devido ao reduzido número de tomas de manitol, o mínimo pode variar num intervalo maior, pois poucas observações podem levar a uma menor precisão da estimação, pelo que este mínimo poderá na realidade ser maior que o mínimo atingido pelo cloreto de sódio hipertônico.

5.2.2 FSC

Pela análise exploratória (secção 4.3.2) dos dados em estudo, determinamos que o melhor modelo para descrever o fluxo sanguíneo cerebral será um modelo linear entre o FSC e o tempo.

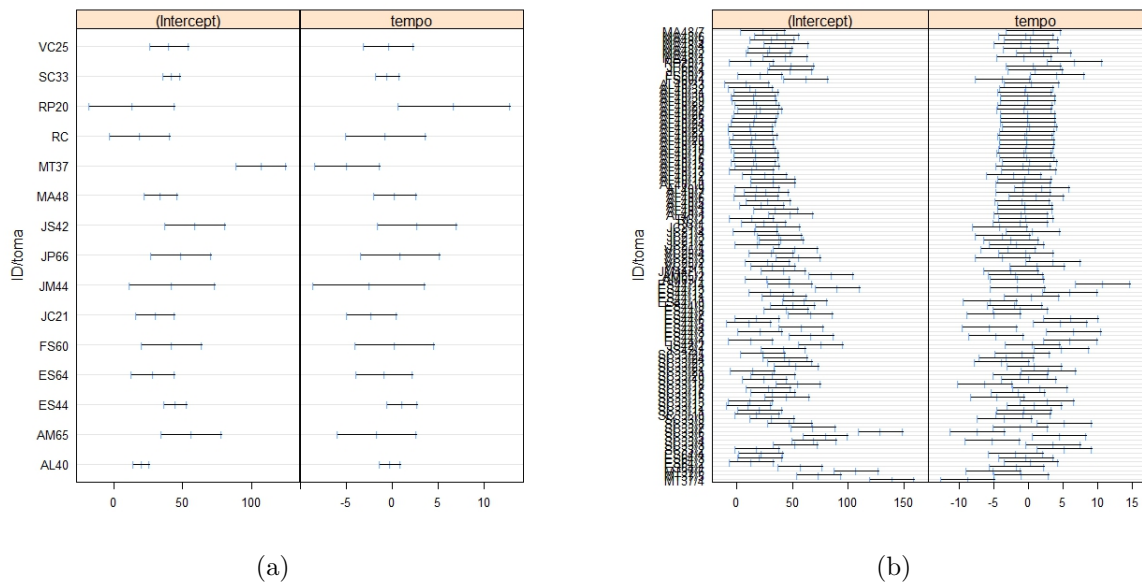


Figura 5.28: Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (*Intercept*) e para o declive (tempo) - FSC

Na figura 5.28 estão representadas as estimativas dos intervalos de confiança para os parâmetros do modelo ajustado a cada indivíduo (figura 5.28(a)) e a cada toma (dentro do indivíduo, figura 5.28(b)).

De acordo com a análise da figura 5.28 seria de esperar ter os efeitos aleatórios na constante (ordenada na origem) e no tempo (declive) ao nível do indivíduo, e ao nível da toma. Foram testados modelos com outras combinações para os efeitos aleatórios dos dois níveis, tabela 5.20. Nos modelos 4 e 5 a convergência do método REML falhou.

Tabela 5.20: Modelos considerados para a escolha dos efeitos aleatórios - FSC

	Indivíduo		Toma	
	constante	tempo	constante	tempo
modelo1	×			×
modelo2	×		×	×
modelo3	×			×
modelo4	×	×		×
modelo5	×	×	×	×
modelo6	×	×	×	
modelo7		×		×
modelo8		×	×	×
modelo9		×	×	

Tabela 5.21: Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p dos modelos da tabel 5.20 - FSC.

	Modelo	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
	modelo 1	1	6	7120.625	7148.947	-3554.313		
	modelo 2	2	8	6998.075	7035.837	-3491.037	1 vs 2	126.55046
	modelo 3	3	6	7042.138	7070.460	-3515.069	2 vs 3	48.06333
	modelo 6	4	8	7038.466	7076.228	-3511.233	3 vs 4	7.67220
	modelo 7	5	6	7274.038	7302.359	-3631.019	4 vs 5	239.57168
	modelo 8	6	8	7028.167	7065.929	-3506.083	5 vs 6	249.87095
	modelo 9	7	6	7065.824	7094.145	-3526.912	6 vs 7	41.65733

O modelo escolhido foi o modelo com efeitos aleatórios na constante ao nível do indivíduo e com efeitos aleatórios na constante e no tempo ao nível da toma, modelo 2, 5.21.

Na figura 5.29 são apresentados os resíduos padronizados do modelo ajustado por indivíduo, onde se verifica que os erros aleatórios, dentro de cada indivíduo, estão centrados em torno de zero, não sugerindo uma variância constante para todos os indivíduos.

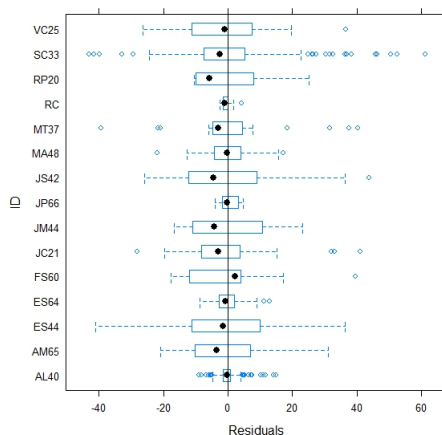


Figura 5.29: Gráfico caixa de bigodes dos resíduos para o modelo ajustado (modelo 2) - FSC

Por análise das figuras 5.30(a) e 5.30(b) é de salientar a presença de muitos *outliers* para alguns indivíduos. Nas figuras 5.30(a) podemos observar uma tendência para o aumento da variabilidade, uma maior dispersão dos resíduos padronizados, com os valores ajustados pelo modelo.

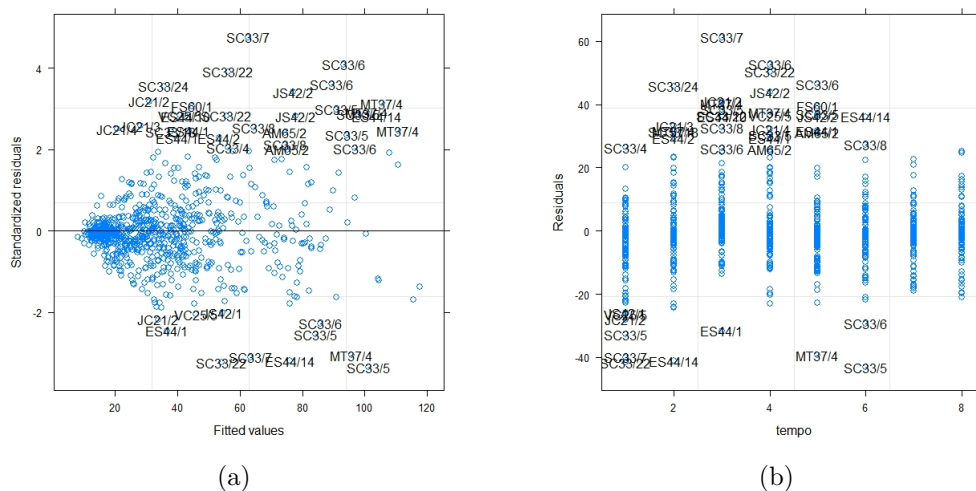


Figura 5.30: (a) Resíduos padronizados versus valores ajustados; (a) resíduos padronizados em função do tempo - FSC

A figura 5.31 sugere que a normalidade dos resíduos pode estar comprometida.

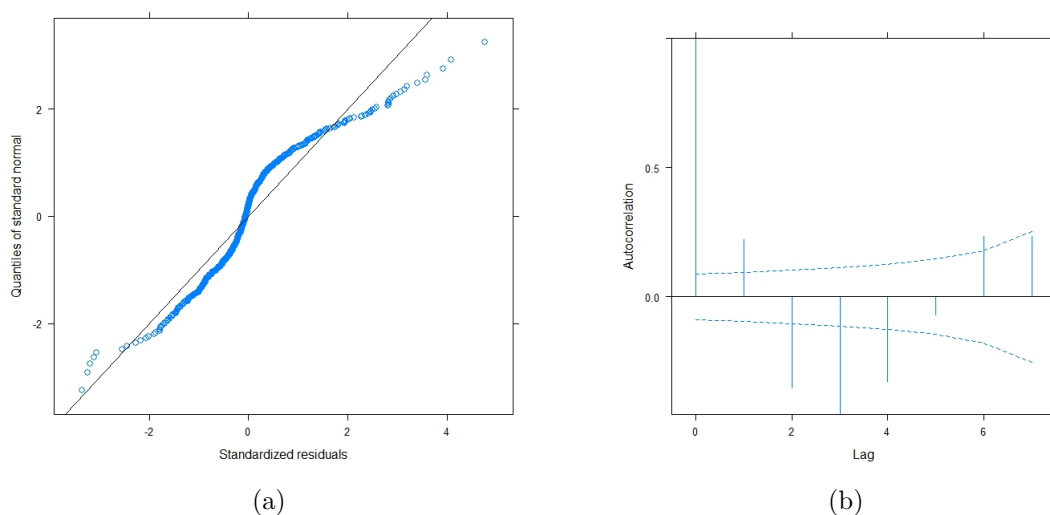


Figura 5.31: (a) Papel de probabilidade dos resíduos padronizados; (b) Função de autocorrelação dos resíduos, para o modelo ajustado ao FSC (modelo 2)

Analisando a figura 5.32 parece-nos que o modelo linear de efeitos mistos é adequado para modelar o comportamento do FSC ao longo do tempo face ao tratamento por osmoterapia.

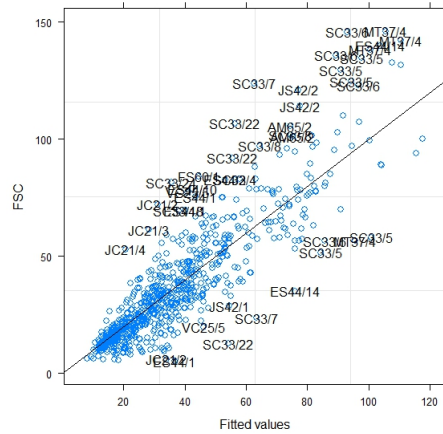


Figura 5.32: Valores observados *versus* valores estimados pelo modelo ajustado ao FSC (modelo 2)

Pelo estudo da qualidade do ajustamento do modelo 2 ao comportamento do FSC ao longo de cada toma, podemos concluir que, que poderá ser necessária a modelação da heterocedasticidade e da dependência, para obter um melhor ajustamento aos dados.

Para modelar a heterocedasticidade foram usadas as funções de variância descritas na tabela 5.1 e para modelar a dependência dos resíduos as estruturas de correlação da tabela 5.2.

Na tabela 5.22 estão descritos os valores para comparação dos novos modelos.

Tabela 5.22: Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - FSC.

	Classes	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
modelo 2		8	6998.075	7035.837	-3491.037			
modelo 21	<i>varFixed</i>	8	7163.071	7200.833	-3573.536			
modelo 22	<i>varIdent</i>	9	6996.425	7038.907	-3489.213	2 vs 22	13.650	0.056
modelo 23	<i>varPower</i>	10	6969.332	7016.534	-3474.666	2 vs 23	32.743	<.0001
modelo 24	<i>varExp</i>	10	6952.370	6999.573	-3466.185	2 vs 24	49.7046	<.0001

Analisando a tabela 5.22 podemos observar que um modelo com a função de variância exponencial de uma covariável pode melhorar o ajustamento à evolução do fluxo sanguíneo cerebral ao longo de cada toma, modelo 24.

Na figura 5.33 estão representados os resíduos por individuo e os resíduos padronizados contra os valores ajustados do novo modelo, modelo com heterocedasticidade modelada através de uma função exponencial de uma covariável. É possível observar que não se verificam alterações nos gráficos dos resíduos por individuo (figura 5.33(a)), os resíduos continuam centrados em torno de zero e a variabilidade entre os indivíduos mantém-se, os resíduos continuam a ter grande variabilidade em relação aos valores ajustados do modelo e verifica-se a presença de muitos *outliers* (figura 5.33(b)).

Os modelos com as estruturas de correlação da tabela 5.2 não foram possíveis de comparação, pois a convergência do método falhou.

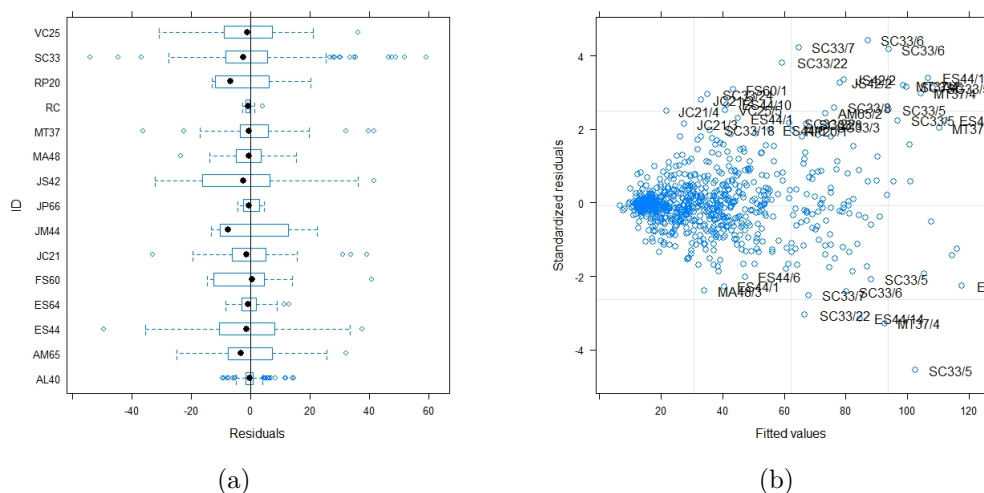


Figura 5.33: (a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados do modelo 24 - FSC

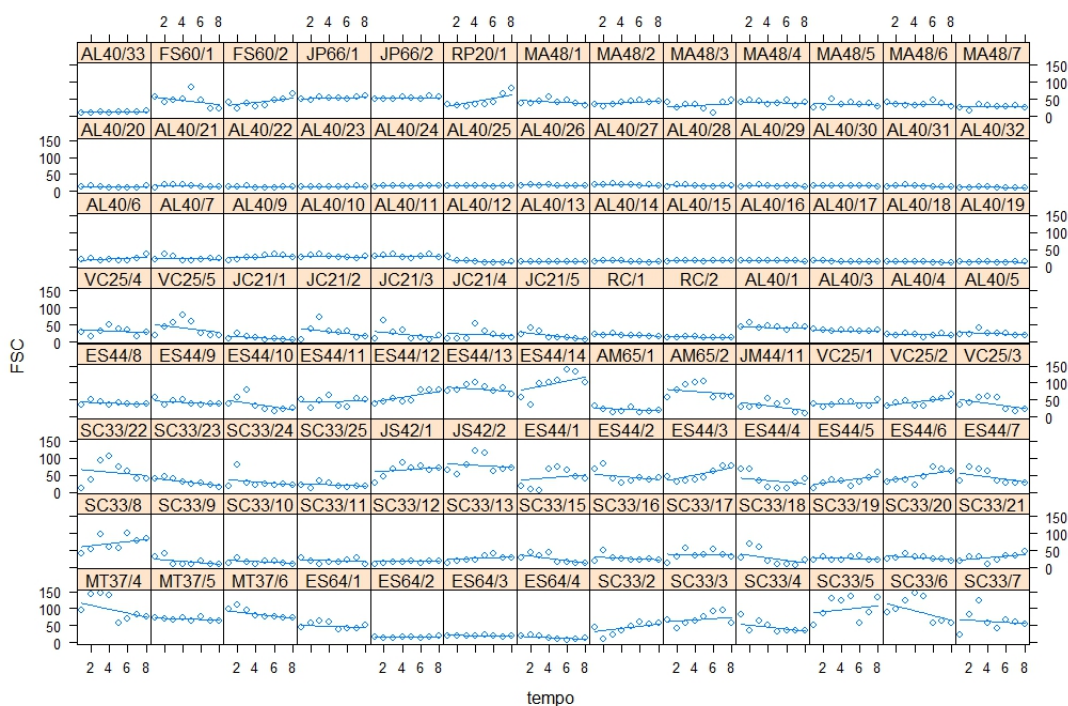


Figura 5.34: Valores observados e gráfico do modelo ajustado (modelo 24) em função do tempo para cada toma de cada doente - FSC.

Na figura 5.34 está representado o gráfico do modelo ajustado á evolução do FSC, sobre os valores observados, por indivíduo e por toma dentro dos indivíduos.

A tabela 5.23 contém o output do modelo ajustado ao comportamento do FSC ao longo de cada toma, (*tempo + farmaco*). O BIC do modelo é de 6999.57. Nenhuma variável

Tabela 5.23: *Output* do Modelo ajustado ao FSC (modelo 24).

Efeitos Aleatórios - ID					
	constante				
StdDev	16.845				
Efeitos Aleatórios - toma					
	StdDev	Corr			
constante	19.305	constante			
tempo	2.620	-0.568			
Residual	19.920				
Variância: $varExp(form = tempo farmaco)$					
0	1				
-0.082	-0.11				
Efeitos Fixos					
Variável	Coeficiente	SE	GL	valor-T	valor-p
constante	43.041	5.957	727	7.226	0.000
farmaco1	0.521	4.697	88	0.111	0.912
tempo	-0.490	0.317	727	-1.544	0.123
Correlação dos efeitos fixos					
	constante	farmc1			
farmaco1	-0.484				
tempo	-0.248	-0.002			
BIC = 6999.57					

explicativa é estatisticamente significativa, tempo e tipo de fármaco apresentam um valor-p maior que 0.05.

Foram também analisados os modelos seguintes:

$$propFSC \sim tempo * farmaco \quad (5.5)$$

$$propFSC \sim tempo + tempo^2 + farmaco \quad (5.6)$$

$$propFSC \sim (tempo + tempo^2) * farmaco \quad (5.7)$$

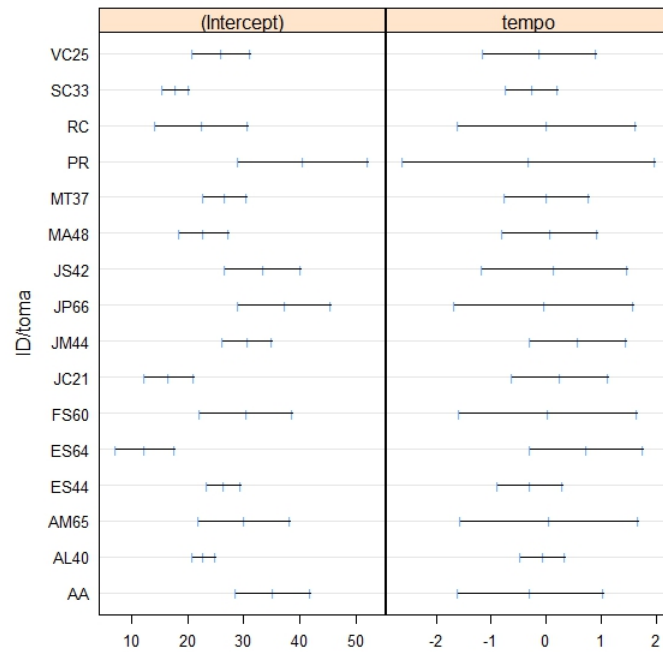
Para todos os modelos foi realizada a análise tal como nos modelos anteriores. Para os modelos (5.5) e (5.7), tal como no modelo apresentado acima, não foi possível obter um modelo para o comportamento do FSC ao longo das tomas com as variáveis explicativas significativas. Apenas no modelo (5.6), modelo quadrático e sem interação entre as variáveis explicativas tempo e tipo de fármaco, foi possível obter a variável tempo quadrático estatisticamente significativa.

5.2.3 Oxigenação

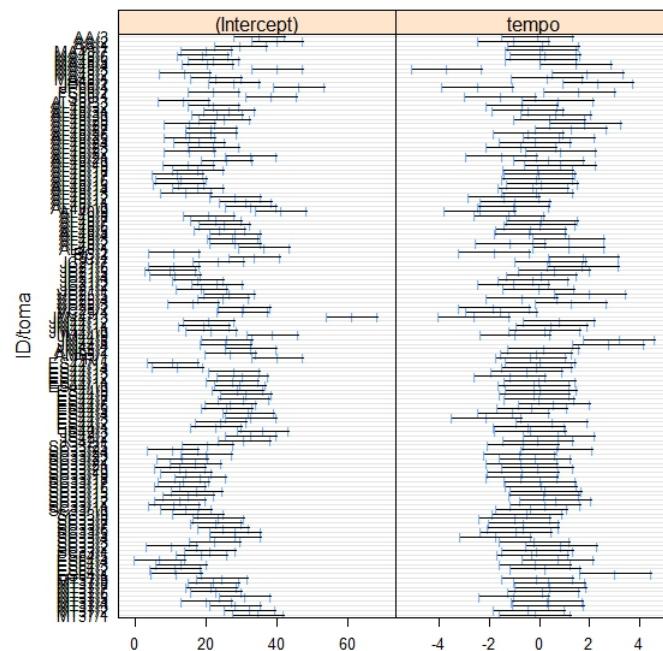
Pela análise exploratória (secção 4.3.2) dos dados em estudo, determinamos que o melhor modelo para descrever a evolução da oxigenação cerebral ao longo de cada toma é um modelo linear em função do tempo.

Na figura 5.35 estão representadas as estimativas dos intervalos de confiança para os parâmetros

do modelo ajustado a cada indivíduo (figura 5.35(a)) e a cada toma (dentro do indivíduo, figura 5.35(b)).



(a)



(b)

Figura 5.35: Estimativas dos intervalos de confiança a 95% para a ordenada na origem (*Intercept*) e para o declive (*tempo*) - Oxigenação

Analisando a figura 5.35 será de esperar ter efeitos aleatórios na constante (ordenada na origem) ao nível do indivíduo e ao nível da toma. Foram testados modelos com outras combinações para os efeitos aleatórios dos dois níveis (tabela 5.20 (os mesmos usados no caso dos FSC). Nos modelos 8 e 9 a convergência do método REML falhou.

Tabela 5.24: Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - Oxigenação.

	Modelo	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
modelo 1	1	6	6520.869	6550.393	-3254.434			
modelo 2	2	6	6547.458	6576.982	-3267.729			
modelo 3	3	6	6655.323	6684.847	-3321.661			
modelo 4	4	8	6480.660	6520.026	-3232.330	3 vs 4	178.6622	<.0001
modelo 5	5	8	6508.985	6548.351	-3246.493			
modelo 6	6	6	6789.398	6818.922	-3388.699	5 vs 6	284.4123	<.0001
modelo 7	7	8	6659.323	6698.688	-3321.661	6 vs 7	134.0751	<.0001

O modelo escolhido tem efeitos aleatórios na constante ao nível do indivíduo e efeitos aleatórios na constante e no tempo ao nível da toma, modelo 4. Aceitamos este modelo pelo reduzido valor-p e menor valor BIC entre os modelos analisados, tabela 5.24.

Na figura 5.36 estão apresentados os resíduos padronizados do modelo ajustado à evolução da oxigenação por indivíduo, onde se pode verificar que os erros aleatórios, para cada indivíduo, estão centrados em torno de zero, mas a variância não é constante entre os indivíduos.

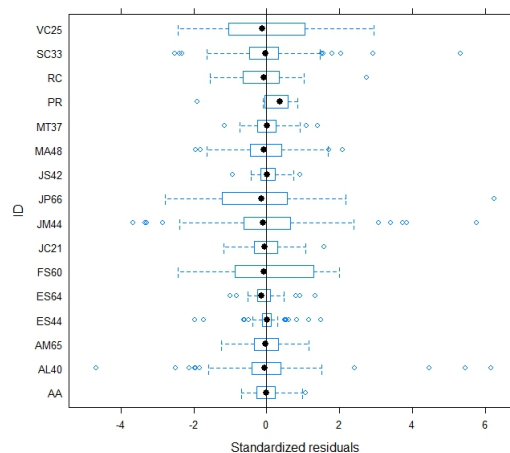


Figura 5.36: Gráfico caixa de bigodes dos resíduos para o modelo ajustado (modelo 4) - Oxigenação

Por análise das figuras 5.37(a) e 5.37(b) é de salientar a presença de muitos *outliers* para alguns indivíduos. Na figura 5.37(a) podemos observar uma tendência para o aumento da variabilidade, uma maior dispersão dos resíduos padronizados, com os valores ajustados pelo modelo, logo poderá haver alguma heterocedasticidade.

O pressuposto de normalidade dos resíduos não é verificado pela análise do gráfico de quantis dos resíduos padronizados, figura 5.38(a).

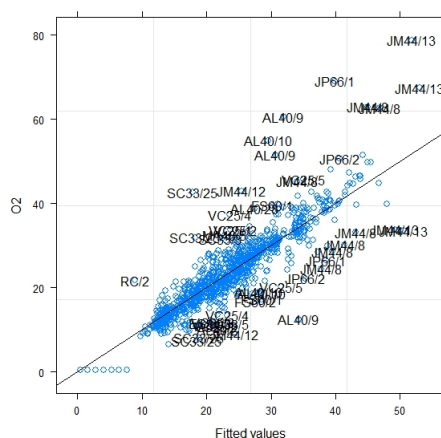
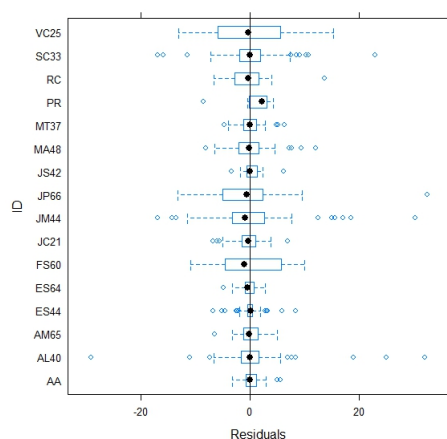


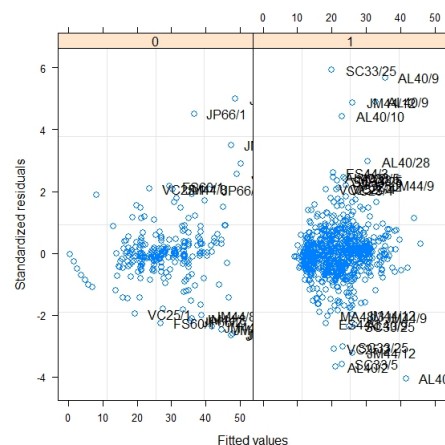
Figura 5.39: Valores observados *versus* valores estimados pelo modelo ajustado à oxigenação (modelo 4)

Tabela 5.25: Valores de AIC, BIC, logLik, L.Ratio e valores-p - Oxigenação.

	Classes	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
modelo 4		8	6480.660	6520.026	-3232.330			
modelo 41	<i>varFixed</i>	8	6797.757	6837.122	-3390.878			
modelo 42	<i>varIdent</i>	9	6442.361	6486.647	-3212.181	4 vs 42	40.29905	<.0001
modelo 43	<i>varPower</i>	10	6378.001	6427.208	-3179.001	4 vs 43	106.6591	<.0001
modelo 44	<i>varExp</i>	10	6384.286	6433.492	-3182.143		100.3748	<.0001



(a)



(b)

Figura 5.40: (a) Gráfico caixa de bigodes dos resíduos por indivíduo; (b) Resíduos padronizados *versus* valores ajustados do modelo 43 - Oxigenação

Na figura 5.40 estão representados os resíduos por indivíduo e os resíduos padronizados contra os valores ajustado do novo modelo, modelo com heterocedasticidade modelada através de uma função de variância potência de uma covariável. Os resíduos por indivíduo continuam centrados em torno do zero.

Para modelar a dependência foram usadas as estruturas de correlação serial disponíveis

na classe *varFunc*. As estruturas usadas foram as descritas na tabela 5.2. Para todas as estruturas de correlação a convergência do método falhou. Mas modelando a estrutura de correlação a partir do modelo 4, sem estrutura para a heterocedasticidade, a convergência do método não falha e podemos obter um modelo com menor valor BIC (6297.48), como sumariado na tabela 5.26.

Tabela 5.26: Valores de AIC, BIC, logLIK, L.Ratio e valores-p - Oxigenação.

	Modelo	Classes	df	AIC	BIC	logLik	Test	L.Ratio	p-value
modelo 4		1	8	6480.660	6520.026	-3232.330			
modelo 43	<i>varPower</i>	2	10	6378.001	6427.208	-3179.001	1 vs 2	106.6591	<.0001
modelo 47	<i>corAR1</i>	3	9	6253.190	6297.476	-3117.595	2 vs 3	122.8115	<.0001
modelo 48	<i>corCompSymm</i>	4	9	6482.660	6526.947	-3232.330			

Na figura 5.41 está representado o gráfico do modelo ajustado à evolução da oxigenação, sobre os valores observados, por indivíduo e por toma dentro dos indivíduos, o que nos parece que o modelo encontrado tem um bom ajustamento aos dados da oxigenação cerebral, podendo descrever a evolução da oxigenação cerebral ao longo de cada toma.

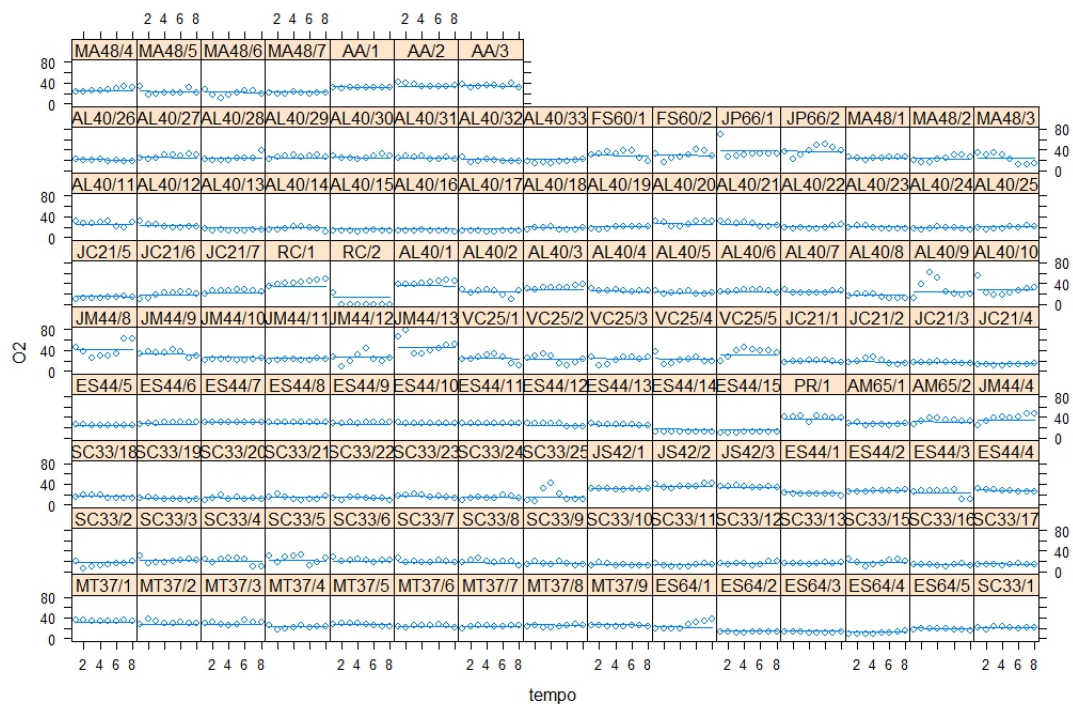


Figura 5.41: Valores observados e gráfico do modelo ajustado (modelo 47) em função do tempo para cada toma de cada doente.

Modelo: $Y_{ijt} = (\beta_0 + b_{0i} + b_{0ij}) + (\beta_1 + b_{1ij})tempo_{ijt} + \beta_2farmaco_{ij} + \epsilon_{ijt}$

A tabela 5.27 contém o output do modelo ajustado ao comportamento da oxigenação ao longo de cada toma, (*tempo + farmaco*). O BIC do modelo é de 6297.48. Apenas

Tabela 5.27: *Output* do Modelo ajustado à Oxigenação (modelo 47).

Efeitos Aleatórios - ID						
constante						
StdDev	5.683					
Efeitos Aleatórios - toma						
	StdDev	Corr				
constante	4.608	(Intr)				
tempo	0.001	0				
Residual	6.269					
Efeitos Fixos						
Variável		Coefficiente	SE	GL	valor-T	valor-p
constante	β_0	29.803	1.875	887	15.894	0.000
tempo	β_1	-0.116	0.108	887	-1.077	0.282
farmacol	β_2	-4.642	1.399	887	-3.316	0.001
Correlação dos efeitos fixos						
	constante	farmc1				
farmacol	-0.437					
tempo	-0.265	0.013				
BIC = 6297.48; Phi1 = 0.659						

a variável fármaco tem valor-p menor que 0.05, sendo a única variável explicativa do modelo estatisticamente significativa. O elevado valor-p para a variável tempo indica que a oxigenação tem um comportamento constante ao longo do tempo, pois o declive do modelo (β_1) apesar de ser negativo, não é estatisticamente significativo.

Capítulo 6

Conclusões e trabalho futuro

Este trabalho teve como objectivo o estudo do efeito da osmoterapia sobre a pressão intracraniana, o fluxo sanguíneo cerebral e a oxigenação cerebral em doentes com lesões cerebrais graves. Mais concretamente comparou-se o efeito dos dois fármacos mais usados (manitol e cloreto de sódio hipertónico) no tratamento da hipertensão intracraniana. As variáveis em estudo foram analisadas separadamente, estudadas ao longo do tempo e abordadas de duas maneiras distintas. A primeira, que reflete a atuação clínica nos doentes, e a segunda, que surge de uma análise posterior dos dados. A estrutura longitudinal está presente nas duas abordagens.

Os dados recolhidos para as variáveis em estudos foram interpretados através de um modelo linear de efeitos mistos. Para a primeira abordagem as variáveis foram analisadas através de um modelo linear de efeitos mistos para um nível de agrupamento, o indivíduo. A segunda abordagem foi estudada com um modelo linear de efeitos mistos com dois níveis de agrupamento, o indivíduo e a toma.

As variáveis explicativas consideradas dos modelos foram o baseline das diferentes variáveis (PIC, FSC e oxigenação), o tempo e o tipo de fármaco, para a primeira abordagem, e o tempo e o tipo de fármaco para a segunda abordagem.

O estudo da pressão intracraniana, para a primeira abordagem, revelou que o tempo não é significativo para explicar o efeito da osmoterapia na redução da pressão intracraniana. Já para a variável *PICa15* (baseline) e para o tipo de fármaco verificou-se que são variáveis estatisticamente significativas para o tratamento da hipertensão intracraniana. Num outro modelo estudado foram consideradas apenas como variáveis explicativas o tempo e o tipo de fármaco, no qual também se constatou que o tempo não é uma variável significativa, mas o tipo de fármaco sim. O significado do tipo de fármaco ser uma variável significativa em ambos os modelos é que o cloreto de sódio hipertónico tem um efeito maior do que o manitol na redução da pressão intracraniana. Este resultado vai de encontro aos resultados de estudos já realizados e documentados na bibliografia, que demonstram que o cloreto de sódio hipertónico pode ser mais eficaz e um bom substituto para o manitol no tratamento de doentes com traumatismo cranioencefálico grave (Marko, 2012, Mortazvi et al., 2012, Sakellaridis et al., 2011).

Na segunda abordagem, a redução da pressão intracraniana foi avaliada ao longo de cada toma. Foi encontrado um modelo quadrático e um modelo cúbico para descrever o compor-

tamento da PIC ao longo de cada toma. Em ambos os modelos verificou-se que o cloreto de sódio hipertónico começa a reduzir mais cedo a pressão intracraniana, mas o manitol atinge um mínimo menor que o cloreto de sódio hipertónico. Nenhuma conclusão real pode ser tirada destes modelos, pois as significâncias dos modelos falham para o cloreto de sódio no modelo quadrático e falham para o manitol no modelo cúbico.

Os dados recolhidos do fluxo sanguíneo cerebral apresentam um número excessivo de dados em falta. Por este motivo a identificação de um modelo que descrevesse o comportamento do fluxo sanguíneo cerebral face à osmoterapia não passou de um exercício meramente académico. De facto, para um número amostral tão reduzido, não se pode confiar nos resultados obtidos por aplicação dos modelos.

Na segunda abordagem, o número de doentes a contribuírem com dados não sofreu uma redução tão acentuada, mas o número de tomas sim. Foi encontrado um modelo linear em função do tempo para explicar o efeito da osmoterapia sobre o fluxo sanguíneo cerebral, no qual tanto o tempo como o tipo de fármaco não são significativos, e por isso não foi possível tirar conclusões reais sobre o efeito da osmoterapia sobre o fluxo sanguíneo cerebral.

Para os dados da oxigenação cerebral foi encontrado um modelo linear em função do tempo, onde as variáveis tempo e baseline são variáveis significativas. Os coeficientes negativos para estas duas variáveis revelam que ao longo do tempo a melhoria da oxigenação, ou seja, o aumento relativo a oxigenação vai diminuindo, e que quando aumentado de uma unidade o baseline da oxigenação, em média, o aumento relativo da mesma também diminui. Este modelo apenas tem efeitos aleatórios na constante.

Para a abordagem 2, o modelo encontrado para descrever o comportamento da oxigenação cerebral ao longo de cada toma foi um modelo linear onde o fármaco é significativo, mas o tempo não. O coeficiente negativo para a variável tipo de fármaco mostra que os doentes que tomam o cloreto de sódio hipertónico partem de valores mais baixos para o valor da oxigenação. O coeficiente para o tempo também é negativo, sendo o modelo decrescente.

A principal limitação deste trabalho foi o reduzido tamanho amostral. O facto de apenas os dados conterem informação de 17 doentes e de na construção da base de dados para aplicação dos modelos ainda ficar o número de doentes mais reduzido, após remoção dos valores em falta, principalmente para o fluxo sanguíneo cerebral, condicionou o número de variáveis explicativas a introduzir nos modelos estudados. Também o facto do número de tomas dos dois fármacos ser muito distinto, tanto entre indivíduos como entre os dois fármacos foi uma limitação para este trabalho. A comparação dos dois fármacos seria mais realista se a base de dados tivesse doentes que apenas fizessem manitol e doentes que apenas fizessem cloreto de sódio hipertónico.

Como trabalho futuro, seria interessante estudar as variáveis conjuntamente, pois as variáveis estão ligadas entre si, estudar a inclusão de mais variáveis explicativas, e conseguir aumentar o tamanho amostral. Também estudar de que modo os índices *RAP*, *Prr* e outros podem ajudar no tratamento de doentes com traumatismo cranioencefálico grave.

Referências

- Aries, M., M., C., Budohoski, K., Kolias, A., Radolovich, D., Lavinio, A., Pickard, J. D., and Simielewski, P. (2009). The use of 23.4% hypertonic saline for the manegement of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma*, (67):(2):277–282.
- Bratton, S. L., Chestnut, R. M., Ghajar, J., and et al. (2007). Guidelines for the manegement of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, (24):S37–S44.
- Cabral, M. S. and Gonçalves, M. H. (2011). *Análise de Dados Longitudinais*. Sociedade Portuguesa de Estatística.
- Cleveland, W. S. (1979). Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots. *Journal of the American Statistical Association*, 74(368):829 – 836.
- Cremer, O. L., van Dijk, G. W., van Wensen, E., and et al. (2005). Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med*, (33:2207–2213).
- Czosnyka, M. and et al. (2007). Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurg Focus*, (22(5)).
- Czosnyka, M., Guazzo, E., Whitehouse, M., Simielewski, P., Czosnyka, Z., Kirkpatrick, P., Piechnik, S., and Pickard, J. D. (2004). Significance of intracranial pressure waveform analysis after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (75):813–821.
- Dias, C. and Feijó, L. (2000). Neuromonitorização em cuidados intensivos.
- Diggle, P., Heagerty, P., Liang, K., and Zeger, S. (2002). *Analisis of Longitudinal Data*. Oxford University Press, Oxford.
- Diringer, M. and Zazulia, A. (2004). Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocritical Care*.
- Fitzmaurice, G. M., Laird, N. M., and Ware, J. H. (2004). *Applied Longitudinal Analysis*. John Wiley and Sons, Inc., New York.
- Harville, D. (1974). Bayesian inference for variance components using only error contrasts. *Biometrika*, (61):383–385.
- Kerwin, A. J., Schinco, M. A., Tepas, J. r., Renfo, W. H., Vitarbo, E. A., and Muehlberger, M. (2009). The use of 23.4% hypertonic saline for the manegement of elevated intracranial

- pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma*, (67):(2):277–282.
- Laird, N. and Ware, J. (1982). *Random-Effects models for longitudinal data.*, volume 38. Biometrics.
- M., C. and D., P. J. (2004). Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (75):813–821.
- M., C. and G., C. (2012). Brain compliance: the old story with a new 'et cetera'. *Intensive Care Med*, (38):925–927.
- Marko, N. F. (2012). Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. *Critical Care*, (16:113).
- Marmarou, A., Anderson, R. L., Ward, j. D., and et al. (1991). Impact of icp instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg*, (75):S59–S66.
- Marshall, L. F., Marshall, S. B., Klauber, M. R., and et al. (1991). A new classification of head injury based on computerized tomography. *J. Neurosurg*, (75):S14–S20.
- Mortazvi, M., Romeo, A. K., Deep, A., Griessenauer, C. J., Shoja, M., Tubbs, R. S., and Fisher, W. (2012). Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J. Neurosurg*, pages 116:21–221.
- Muizelaar, J. P., Wei, E. P., Kontos, H. A., and Becker, D. P. (1983). Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J. Neurosurg*.
- Oddo, M., Levine, J. M., Frangos, S., Carrera, E., Maloney-Wilensky, E., Pascual, J. L., Kofke, W. A., Mayer, S. A., and LeRoux, P. D. (2009). Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(8):916–920.
- Paczynski, R. P. (1997). Osmotherapy: Basic concepts and controversies. *Crit Care Clin*, (13: 105-129).
- Pettilä, V. and Cooper, J. (2009). Treating intracranial hypertension: time to abandon mannitol? *Critical Care and Resuscitation*.
- Pinheiro, J. and Bates, D. (2000). *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Springer-Verlag, New York.
- R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. ISBN 3-900051-07-0, retrieved from <http://www.R-project.org>.
- Reily, P. (1997). Management of intracranial pressure and cerebral perfusion. *Chapman and Hall, London*, pages 385–407.

- Sakellaridis, N., Pavlou, E., Karatzas, S., Chroni, D., Vlachos, K., Chatzopoulos, K., Dimopoulou, E., Kelesis, C., and Karaoili, V. (2011). Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J. Neurosurg*, pages 114:545–548.
- Steiner, L. A., Balestreri, M., Johnston, A. J., Coles, J. P., Simielewski, P., Pickard, J. D., Menon, D. K., and Czosnyka, M. (2005). Predicting the response of intracranial pressure to moderate hyperventilation. *Acta Neurochir (Wien)*.
- Tseng, M.-Y., Czosnyka, M., Hutchinson, P., Richards, H., Pickard, J. D., and Kirkpatrick, P. (2007). Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg*, pages 107:274–282.
- Twisk, J. (2003). *Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology*. Cambridge University Press.
- Verbeke, G. and Molenberghs, G. (2000). *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. Springer, New York.